# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Volumen 10, Núm. 6, noviembre - diciembre 2011 ISSN: 1665-9201

#### **EDITORIAL**

Utilidad del conocimiento administrativo hospitalario para el trabajador de la salud y en especial para el oncólogo

#### ARTÍCULO ORIGINAL

Laparotomía exploradora por cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 931 pacientes

Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Experiencia en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC)

Síndrome de dolor miofacial en relación al uso de doxorrubicina

Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de bacterias y sus productos en la terapia del cáncer

Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales

#### CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma primario de la aurícula izquierda cardiaca

Uso de colgajo pediculado de omento mayor y material sintético (malla) para la reconstrucción de defectos de la pared abdominal para sarcomas de tejidos blandos

#### **SEMBLANZA**

Semblanza del Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo. Medalla "Dr. Ignacio Millán", 2011. Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)









#### Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías

Presidente

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló Secretario

Dra. Sandra Sánchez Félix

Tesorera

#### Vocales

Dra. Aída Mota García Dra. Laura Torrecillas Torres Dra Michelle Villavicencio Queijeiro

#### Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

#### Consejeros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos Dr. Rolando Ocampo Le Royal

#### Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca Guadalupe Palacios Viveros

#### Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06760 Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número



#### **ELSEVIER**

#### Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8, Col. Actipan, C.P. 03230 Del. Benito Juárez, México D.F. Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Noviembre - Diciembre 2011, Vol. 10, Núm. 6

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOG

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

#### Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

#### Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez'

#### DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

#### Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR **DEL CUETO** 

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología molecular

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cabeza v cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARIA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE

LOS RÍOS

Coordinador de Consensos

DRA. ARGELIA LARA SOLARES

Cuidados paliativos

DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO

Editora Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AlO

DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO

Salud) y LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. En Internet, compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) y Periódica-Unam

Endoscopia DR. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Fármaco-vigilancia

DRA. SILVIA VIDAL

Genética

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA Ginecología

DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR

Inmunología

DR. LUIS MEILLON

Leucemias agudas y crónicas

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y estadística

DR. JORGE VELA

Mieloma Múltiple

DRA. VANESA FUCHS

Nutrición DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS Oncología Pediátrica

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN

Página Web DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO Patología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Piel y melanoma DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis Maxilofacial PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA

RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO

Radiología Intervencionista DR. HEYNAR DE JESUS PÉREZ VILLANUEVA

Radio-oncología Pediátrica

DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Relaciones Públicas

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Sesiones académicas DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía computarizada

DR. JAVIER KELLY GARCÍA

Tórax y mediastino DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

Tumores mamarios

Tumores urológicos

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

Tumores neuroendocrinos DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 10, Núm. 6 2011, es una publicación birnestral editada por Elsevier Masson Doyma. Insurgentes Sur 1388 Piso 8 Col. Actipan, Delegación Benito Juárez, C.P. 03230, Tel. 5224 4920, www.elsevier.es. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808 ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IMO9-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza No. 100 Col. Zacahuizco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir el 30 de diciembre de 2011 con un tiraje de 1,200 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del derecho de Autor. Suscripción anual en México \$1,350.00. Para otros países US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan No. 59-PH. Col. Roma Sur, 06760 México, D.F. Tels. 5574-1454 y 5574-0706, fax: 5584-1273. Índices en los que aparece esta revista: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

	•	
Contents	Contenido	
Editorial	Editorial	
Utility of the administrative knowledge for the 333 health workers and especially for the oncologist Gregorio Quintero-Beuló	Utilidad del conocimiento administrativo hospitalario para el trabajador de la salud y en especial para el oncólogo Gregorio Quintero-Beuló	333
Original articles	Artículo original	
Laparotomies for cervical cancer persistent or recurrent after radiation therapy. An experience with 931 patients Alfonso Torres-Lobatón, et al.	Laparotomía exploradora por cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 931 pacientes Alfonso Torres-Lobatón, et al.	335
Intensity Modulated Radiation Therapy 343 (IMRT). Experience in the Treatment of Central Nervous System (CNS) Tumours Pomponio José Luján-Castilla, et al.	Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Experiencia en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC)  Pomponio José Luján-Castilla, et al.	343
Miofacial pain syndrome in relation with the use of doxorrubicin Karla Gabriela Ocampo-García, <i>et al.</i>	Síndrome de dolor miofacial en relación al uso de doxorrubicina Karla Gabriela Ocampo-García, et al.	351
Review article	Artículo de revisión	
Cancer initiation and progression: a biological 358 system Víctor Manuel Valdespino-Gómez, et al.	Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico  Víctor Manuel Valdespino-Gómez, et al.	358
Use of bacteria and their products in cancer <b>366</b> therapy Mónica L. Pineda-Castellanos, <i>et al</i> .	Uso de bacterias y sus productos en la te- rapia del cáncer <i>Mónica L. Pineda-Castellanos, et al.</i>	366

#### Contenido Contents 373 373 Histiocytic Sarcoma. Diagnostic Histopatho-Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos logic and Immunohitochemical Criteria and histopatológicos e inmunohistoquímicos y the Differential Diagnosis sus diagnósticos diferenciales Mónica García-Gutiérrez, et al. Mónica García-Gutiérrez, et al. Clinical case Caso clínico 384 384 Left Atrial Primary Cardiac Osteosarcoma Osteosarcoma primario de la aurícula iz-Julio Scliar-Rerin, et al. quierda cardiaca Julio Scliar-Rerin, et al. 388 388 Use of Omentum Flap as Additional Soft-Uso de colgajo pediculado de omento Tissue Cover for Abdominal Wall Defects mayor y material sintético (malla) para Reconstructed with Gore-Tex la reconstrucción de defectos de la pared Sergio Vásquez-Ciriaco, et al. abdominal para sarcomas de tejidos blandos Sergio Vásquez-Ciriaco, et al. Semblance Semblanza 394 394 Portrait of Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo. Semblanza del Dr. Francisco Javier Medal "Dr. Ignacio Millan", 2011. Mexican Ochoa Carrillo. Medalla "Dr. Ignacio Millán", 2011. Sociedad Mexicana de Society of Oncology (SMEO) Arturo Beltrán-Ortega, et al. Oncología (SMeO) Arturo Beltrán-Ortega, et al.

### Utilidad del conocimiento administrativo hospitalario para el trabajador de la salud y en especial para el oncólogo

Utility of the administrative knowledge for the health workers and especially for the oncologist

Gregorio Quintero-Beuló

radicionalmente el individuo que decide realizar la carrera de medicina, ha sido estigmatizado por la sociedad, por sus altos conocimientos en las ciencias biológicas y de la salud, mientras por otro lado, son notables sus escasos conocimientos en cuanto a las ciencias exactas y ciencias sociales se refiere. Pareciera ser que el estudiar cualquier ciencia biológica es un escape de un área del conocimiento específico, que incluye el orden y la precisión, como lo es la administración y las matemáticas.

El conocimiento y la utilización del mismo, han evolucionado conforme el hombre se ha parado en la tierra y ha conocido a su medio que lo rodea, así como ha interactuado con sus semejantes, dando como resultado las diversas maneras, en que se ha aceptado la forma de aprender con el paso de los siglos.

La globalización y el avance tecnológico, hoy en día, ha traído consigo precisamente un cambio en la manera como aprendemos. Hemos pasado de ser seres que solo somos expertos en una disciplina, a utilizar la interrelación de varias ciencias, para manejar nuestros problemas y ver al universo de una manera mas integral. En resumen, el enfoque sistémico del conocimiento es el que impera en la actualidad.<sup>1</sup>

Dada esta situación, todo individuo que habita este planeta, está obligado sin importar a qué se dedique, a utilizar todo su conocimiento en conjunto y aplicarlo constantemente, en todas las situaciones de su vida.

Es así que la vida del médico, se ha modificado frente a nosotros y sin darnos cuenta, en su ejercicio profesional, ya que hoy en día, no solo es suficiente con ser un experto en el conocimiento de cómo se dan los procesos patológicos y la manera de resolverlos, sino para ser considerado un profesional de la salud, en toda la extensión de la palabra, completo y especialmente, fuera de frustraciones. Debemos conocer más allá de esta situación, para aplicarla en nuestra vida laboral cotidiana, es decir hoy por hoy, todo esta relacionado entre sí.<sup>2</sup>

Con anterioridad el médico que decidía poner un negocio, llámese hospital, consultorio, clínica, etc., lo realizaba sin conocimiento alguno de alguna otra disciplina, asegurando su éxito en este tipo de empresa, en su habilidad innata de liderazgo y de conocimiento empírico acerca del proceso administrativo.

Hoy en día, ya no es suficiente la habilidad empírica para resolver problemas organizacionales, actualmente es necesario que el personal de salud, que tenga la encomienda de dirigir una institución, adquiera y aplique conocimientos bien estructurados de planeación, habilidades directivas y de manejo de recursos humanos, organización, dirección, ejecución y control,² entre otros. Estos han sobrepasado el conocimiento empírico de antaño, ya que el manejo de los hospitales en la actualidad, debe ser considerado como un manejo empresarial complejo, sin importar su carácter público o privado, que genera competencia e interconexiones no solo dentro de su país, sino con todo el mundo, en un sistema globalizado y multifacético, en el cual vivimos hoy en día.

La utilización de la planeación estratégica como arma esencial en el proceso administrativo, que necesariamente se utiliza en todas las empresas, creando con el tiempo una imagen corporativa, debe ser práctica cotidiana para el directivo hospitalario, con el objeto de crear estrategias de progreso, analizando sus problemas internos, con relación al ambiente que lo rodea y así poder generar ventajas competitivas, que se traducirán en una mejoría en la calidad de la atención médica.<sup>3</sup>

En la actualidad, el paciente tiene acceso a la información mas rápido y de manera inmediata a diferencia de antaño, ya no se conforma en ocasiones, con lo que el médico le propone, lo cuestiona y lo invita a que le de otras opciones. Es decir, vivimos en un mundo que nos pone a prueba constantemente, no solo desde el punto de vista profesional o médico, si no laboral, social y económico, en donde debemos conocer la normatividad de lo que hacemos, el precio que esto implica, analizar costosbeneficios, costos-utilidades y costo-efectividades, para poder ejercer nuestra profesión de manera adecuada y dar una satisfacción completa y eficiente a nuestro usuario, que es el paciente. Todo esto, siempre siguiendo las estrictas normas éticas y morales, que se encuentran bien arraigadas en nuestra profesión y que marcan la diferencia con todas las demás.

Es bien sabido que el oncólogo es considerado como un líder de opinión, por el tipo de paciente que maneja, además de considerarse el cáncer como una patología que presenta un número progresivo creciente de casos, se manifiesta el impacto severo de tipo social que provoca y que ha generado en todo el mundo, no siendo México la excepción, de que se realicen grandes centros hospitalarios, con construcciones millonarias, donde se manejan gran cantidad de capital humano y de recursos financieros, sumado a esto, la demanda del usuario es cada vez mayor y más compleja. Evidentemente, por esta situación el médico que se enfrente a la labor tan compleja de

administrar un centro oncológico, tendrá sin lugar a dudas, un mejor desempeño si tiene un conocimiento sólido y bien estructurado del proceso administrativo, que si bien probablemente muchos directivos lo tienen de manera innata, en la actualidad ya no es suficiente, si se quiere obtener la excelencia en la organización correcta de la institución de salud, que se esté dirigiendo.

Finalmente, con lo anteriormente expuesto, ya la medicina y las ciencias biológicas no se encuentran divorciadas ni separadas de las ciencias exactas, ni de las ciencias sociales, sino por el contrario son herramientas que debemos utilizar todos los médicos, para manejar mejor nuestras instituciones, dando mejor atención a nuestros pacientes y provocando un proceso de mejoría y de crecimiento continuo, a nuestras instituciones de salud, así como una adecuada administración de los mismas.

#### REFERENCIAS

- 1. Senge Peter. La quinta disciplina. España. Editorial Granica. 2001.14-16.
- 2. Zygmunt B. La globalizacion. EUA. Editorial Espiral. 2002. 237-242.
- Villanueva M. Curso de administración moderna para licenciatura y posgrado. México. Editorial Luminanza. 2007. 21-28.

Médico adscrito a la unidad de tumores mamarios. Hospital General de México O.D. México D.F. México.

Correspondencia: Dr. Gregorio Quintero Beuló. Colina de dos rocas No.19 Fraccionamiento Boulevares. C.P 53140. Naucalpan de Juárez. Estado de México. Teléfono: 5562 7958. Correo electrónico: gregorioqb@prodigy.net.mx

### Laparotomía exploradora por cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 931 pacientes

Laparotomies for cervical cancer persistent or recurrent after radiation therapy. An experience with 931 patients

Alfonso Torres-Lobatón,¹ Carlos Lara-Gutiérrez,² Juan Carlos Oliva-Posada,³ Alfonso Torres-Rojo,² Edgar Román-Bassaure,⁴ Miguel Ángel Morales-Palomares,⁵ Dimas Hernández-Aten,⁵ Fred Morgan-Ortiz.⁶

#### ▶ Resumen

**Introducción:** Las laparotomías destinadas a realizar algún tipo de cirugía de rescate, constituyen la última oportunidad para la curación de un grupo seleccionado de pacientes, con cáncer cervicouterino (CaCu) recurrente a radiación.

**Objetivo:** Mostrar una experiencia institucional de 40 años en pacientes con CaCu, exploradas quirúrgicamente a fin de realizar una exenteracion pélvica o una histerectomía radical clase 3.

**Material y métodos**: Revisión de la casuística del Servicio de Oncología del Hospital General de México de los años comprendidos entre 1966 a 2006.

**Resultados:** Se realizaron 931 cirugías, de las que 431 fueron laparotomías más toma de biopsia, 429 exenteraciones pélvicas y 71 histerectomías radicales.

#### ▶ ABSTRACT

**Introduction:** Laparotomies as a kind of rescue surgery, represents the last chance of cure in a selected group with cervical cancer (CC) recurrent to radiotherapy.

**Objective:** To show a 40 year institutional experience of laparotomies in patients with CC in an intent to perform a pelvic exenteration or a class 3 hysterectomy.

**Material and methods:** A review of cases at the Oncology Service of the "Hospital General de México" from 1966 to 2006.

**Results:** Nine hundred thirty one laparotomies were made with 429 pelvic exenterations and 71 radical hysterectomies. Four hundred thirty one patients (46.2%) were irresectable, 73.3% of which, had a tumor out of the pelvis. Seventy one radical histerectomies were made and 28.1% developed major complications. Four patients died (5.6%) and 61.2% were free of disease at

1 Consultor técnico y Profesor Titular del curso de ginecología oncológica. Servicio de Oncología, Hospital General de México OD. 2 Adscrito del Servicio de Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de México OD.

3Jefe de la Unidad de Ginecología. Servicio de Oncología, Hospital General de México OD.

4Jefe del Servicio de Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de México OD.

5Adscrito a la Unidad de Ginecología. Servicio de Oncología, Hospital General de México OD.

6Gineco-obstetra, Maestro en Ciencias. Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

Correspondencia: Dr. Alfonso Torres Lobatón. Palenque No. 49, Colonia Narvarte, CP 03020, México DF. Teléfonos: 5519 1792, 5538 1200. Correo electrónico: drtorreslobaton@prodigy.net.mx

Cuatrocientas treinta y un pacientes (46.2%) mostraron lesiones irresecables, de éstas, 73.3% tenían tumor fuera de la pelvis. Se efectuaron 71 histerectomías radicales, de las cuales el 28.1% desarrollaron complicaciones mayores. Hubo cuatro fallecimientos (5.6%), y el 61.2% evolucionó a 30 meses sin evidencia de enfermedad. Se realizaron 214 exenteraciones anteriores (49.8%): 208 totales, (48.4%) y siete posteriores, (1.6%). El 30% desarrolló complicaciones mayores con una mortalidad operatoria global del 10.7%, la que descendió al 3.7% en los últimos 6 años del estudio. El 48.8% de estas pacientes tuvo un seguimiento a 24 meses sin evidencia de enfermedad. Se incluyen el 58.3% de las exenteraciones anteriores, y el 41.7% de las exenteraciones totales, p=0.04.

Conclusiones: El elevado número de pacientes con CaCu avanzado que acuden a la Institución de los autores, justifica la realización de los procedimientos, que motivaron este análisis. Es de esperarse para un futuro próximo, una cifra menor de estas cirugías con el advenimiento del Seguro Popular, que garantiza gratuidad en la atención de estos casos.

Palabras clave: Laparotomías y cirugías de rescate por cáncer cervicouterino.

30 months. Two hundred and fourteen anterior exenterations were made (49.8%); 208 total exenterations (48.4%) and 7 posterior exenterations (1.6%). Thirty percent developed major complications with a global operative mortality of 10.7% which has been reduced to 3.7% in the last six years. Forty eight percent of these patients were free of disease at 24 months. There were included 58.3% of the anterior exenterations and 41.7% of the total exenterations, p=0.04 for this study.

**Conclusions:** The high number of patients with advanced stage CC in our institution, justify the kind of procedures of this study. We hope that in a future, the number of these procedures will be reduced with the advent of the "Seguro Popular" program that will warranty the payment of the treatment for this disease.

**Keywords:** Laparotomies, rescue surgery for cervical cancer.

#### ▶ Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) continúa representando un grave problema de salud en nuestro medio, ya que por lo menos el 50% de los ingresos por esta enfermedad en instituciones de la Secretaría de Salud como el Hospital General de México,¹ está vinculado con las etapas avanzadas de la enfermedad, las cuales son tributarias de radioterapia como terapéutica de base más quimioterapia, mediante esquemas que utilizan platino, como agente radio sensibilizador.<sup>2-4</sup>

Si bien, la bibliografía ha mostrado un incremento aproximadamente de un 10% en la sobrevida libre de enfermedad, para las pacientes tratadas con este esquema de manejo,<sup>2-4</sup> el hecho de que al CaCu le corresponda el segundo lugar como causa de muerte en la mujer mexicana, es indicación de que aun se está lejos de obtener un adecuado control de este padecimiento.<sup>5</sup>

Pacientes con falla a la radioterapia y con tumor limitado a la pelvis, son candidatas a evaluación para posibles cirugías de rescate, a condición de que su reserva funcional sea óptima y que ellas estén dispuestas a tolerar procedimientos quirúrgicos. Estos conllevan una morbilidad de hasta un 60%, cifras de mortalidad operatoria que en algunas series alcanzan el 10% y un seguimiento a cinco años sin evidencia de enfermedad, que en la mayor parte de las publicaciones no rebasa el 45%. <sup>6-11</sup>

En este artículo se muestran 40 años de experiencia del Servicio de Oncología del Hospital General de México, Organismo Descentralizado (OD), en el manejo quirúrgico de pacientes con CaCu invasor. Tratadas inicialmente con radioterapia, con terapéutica fallida y posteriormente sometidas a exploración quirúrgica, con la intención de realizar una cirugía de rescate, consistente en exenteraciones pélvicas<sup>6-11</sup> o en casos muy seleccionados, a una histerectomía radical.<sup>2,4,12,13</sup>

#### ▶ Materiales y métodos

Del primero de enero de 1966 al 31 de diciembre del 2006, 931 pacientes con CaCu persistente o recurrente

a radioterapia, con óptima reserva funcional y tumor limitado a la pelvis por hallazgos de exploración clínica y estudios de imagen, fueron laparotomizadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México (OD), con la finalidad de realizar en ellas, una cirugía de rescate como última posibilidad para obtener el control de la enfermedad.

Previa preparación intestinal, se realizó una laparotomía media supra e infraumbilical, llevándose a cabo una evaluación de la cavidad abdominal y pélvica. Cuando se demostró actividad tumoral fuera de la pelvis, se tomó biopsia transoperatoria de los tejidos sospechosos de malignidad, y se procedió a iniciar la disección ganglionar pélvica, en el lado más afectado por el tumor. Con reporte positivo para metástasis, se dio por terminada la intervención quirúrgica y en el resto de las pacientes, se completó la disección ganglionar.

En ausencia de tumor parametrial, con separación de vejiga y recto sin dificultad, se procedió a realizar una histerectomía radical clase 3,² mediante el pinzamiento, corte y ligadura de los ligamentos uterosacros en la vecindad del recto. Posteriormente, se separó ambos ureteros del tejido parametrial y paracervical hasta unos 2 cm, previos a su entrada a la vejiga, extrayendo de esta manera el espécimen y dando margen suficiente a la vagina.

En el resto de las pacientes, la pieza se extrajo en un bloque extirpando la vejiga, (exenteración anterior) o el recto (exenteración posterior), o ambas estructuras (exenteración total). Siendo necesario en algunos casos, llevar a cabo un tiempo perineal para la extracción completa del espécimen. En esta serie, la infiltración a la pared y al piso de la pelvis, se consideró como una contraindicación para continuar la cirugía.

La reconstrucción de la vía urinaria se realizó mediante un segmento desfuncionalizado del ileon terminal (conducto de Bricker)<sup>14-16</sup> o bien, mediante un segmento desfuncionalizado del recto sigmoides (conducto sigmoideo). Unos cuantos casos fueron resueltos con derivaciones urinarias continentes.<sup>14,17</sup>En las exenteraciones totales y posteriores, se realizó una colostomía definitiva. En las pacientes tratadas con histerectomía radical, se colocó un penrose en el lecho. En las exenteradas, se dejó una compresa en el piso pélvico, la cual se retiró a las 36 horas, éstas permanecieron hospitalizadas en terapia intensiva, durante un mínimo de 72 horas, bajo protección con antibióticos.<sup>16</sup>

Las variables analizadas en el estudio incluyeron: los aspectos clínico patológicos de las pacientes, los tipos de cirugías realizadas, las causas de irresecabilidad en pacientes no candidatas a cirugías de rescate, la morbimortalidad operatoria de las cirugías radicales y los resultados del

**Tabla 1.**Aspectos clínico patológicos. En 931 pacientes.

Variable	No Coope	Dor cionto
Variable	No. Casos	Por ciento
Edad:		
21-30	23	2.4
31-40	269	28.8
41-50	372	39.9
51-60	214	22.9
61-70	46	4.9
71-80	10	1
<: 23, >75, media: 45 años.		
Patología:		
Ca. epidermoide	848	91
Adenocarcinoma	83	8.9
Estadios:		
	35	3.7
I	304	32.6
III	311	33.4
IV	93	9.9
No clasificables	188	20.1
Esquema de Radioterapia:		
Ciclo pélvico*	556	59.7
Teleterapia**	236	25.3
Radioterapia fuera del		
servicio		
	139	14.9

<sup>\*</sup>Radioterapia externa (45-50 Gy) más material radioactivo intracavitario (30-35 Gy)

tratamiento quirúrgico, por tipo de cirugía realizada. Para fines del análisis, la evaluación de la clasificación clínica de las pacientes, los resultados de la exploración quirúrgica, así como de la mortalidad operatoria en las cirugías radicales, se dividieron en tres periodos: el primero incluyó los años de 1966 a 1979, el segundo de 1980 a 1989 y el tercero, los años 1990 al 2006.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico mediante el programa Epi-Info versión 6.04. T. Student y *ji cuadrada*.

#### ▶ RESULTADOS

En 500 pacientes de las 931 laparotomizadas, se efectuaron intervenciones con fines de curación (53.7%), en 431 se demostró la presencia de tumores irresecables, (46.2%). En las pacientes con tumores resecables, se

<sup>\*\*</sup>Radioterapia externa (50 Gy)

**Tabla 2.**Causas de irresecabilidad. En 431 pacientes.

Hallazgo	No. de Casos	Por ciento
Metástasis Paraórticas.	259	60
Primario irresecable	139	36.1
Metástasis intraabdominales	57	14.8

realizaron 429 exenteraciones pélvicas, y 71 histerectomías radicales clase 3.<sup>2</sup>

Las características clínico patológicas de las pacientes del estudio se indica en la **Tabla 1**. La paciente más joven tuvo 23 años y la de mayor edad, 75 años. La media de edad fue 45 años. El 91% cursaba con carcinomas epidermoides y el 95.1% de las pacientes enfermas, mostró lesiones avanzadas al ingreso al Servicio, apreciándose diferencias estadísticamente significativas, al comparar la frecuencia de etapas IV que fue del 13.1% para el primer periodo (46 de 351 pacientes), de 9.6% para el segundo (32 de 331 pacientes) y de 6% para el tercero (15 de 249 pacientes) (*p*=0.04).

En cuanto a los esquemas de radioterapia administrados, el 59.7% de las pacientes recibió ciclo pélvico de radioterapia como tratamiento de base (**Tabla 1**).

En 431 pacientes de las 931 laparotomizadas (46.2%), no fue posible realizar una cirugía de rescate. La cifra fue del 37% para el periodo entre 1966-1979 (130 de 351), 57% entre los años 1980-1989, (189 de 331) y 44.9% para el periodo de 1990-2006 (112 de 249), (p=0.0003). En 87 de estas pacientes (20.1%), se realizó algún tipo de cirugía paliativa, que consistió en realizar conducto íleal en 52 pacientes (12.0%), colostomías en 23 (5.3%) y ligadura de arterias hipogástricas en 12, (2.7%).

La causa mas común de irresecabilidad fue la presencia de metástasis paraórticas, observadas en el 60% de los casos (**Tabla 2**). En 57 pacientes (14.8%), se demostró la presencia de metástasis intraabdominales como causa de irresecabilidad (**Tabla 3**).

En 500 pacientes se llevaron a cabo cirugías de rescate. Se incluyen 429 exenteraciones pélvicas (85.8%) y 71 histerectomías radicales (14.2%) (**Tabla 4**).

**Histerectomías radicales:** Se realizaron 50 en el periodo de 1966-1979, (50 de 351,14.2%), 10 en el segundo periodo de 1980-1989 (10 de 331, 3%) (p<0.05), y 11 en los años de 1990-2006 (11 de 249, 4.4%) (p>0.05), al comparar los dos últimos grupos.

**Tabla 3.**Metástasis intraabdominales. En 57 pacientes.\*

Localización	No. de pacientes	Por ciento
Hígado	17	29.8
Carcinomatosis	16	28.0
Epiplón mayor	13	22.8
Yeyuno- ileon	10	17.5
Colon	7	12.2
Mesenterio	6	10.5
Pared del abdomen	6	10.5
Vesícula biliar	1	1.7
Estómago	1	1.7
Bazo	1	1.7

<sup>\* 21</sup> pacientes (36.8%), mostraron actividad tumoral en más de un sitio

Treinta y dos pacientes desarrollaron complicaciones en el postoperatorio (45%), de las cuales 20 pacientes (28.1%), se consideraron como mayores. Las más comunes fueron las fístulas vesicovaginales, observadas en ocho pacientes y las ureterovaginales en cinco (**Tabla 5**). El 90% de estas complicaciones (18 casos) se observaron en la primera serie. Una de 10 pacientes de la segunda serie (10%), desarrolló una fístula ureterovaginal y una de 11 pacientes de la tercera serie (9%), desarrolló una fístula vesicovaginal. Las cifras de mortalidad postoperatoria fueron del 5.6% (4 pacientes), y todos los decesos ocurrieron en el periodo de 1966 a 1979.

Se obtuvo una evolución sin evidencia de enfermedad, con una media de 30 meses, en 30 de 49 pacientes que tuvieron seguimiento (61.2%). Veintidós de las 71 pacientes enfermas (30.9%), abandonaron sus controles sin evidencia de enfermedad, durante los primeros meses consecutivos a la cirugía y no fueron consideradas para los resultados finales.

**Exenteraciones pélvicas:** Se realizaron 429 procedimientos, de los que 214 fueron exenteraciones anteriores, 208 exenteraciones totales y siete posteriores (**Tabla 4**). El 82.9% de las derivaciones urinarias consistió en conductos ileales y el 16.3% a conductos sigmoideos. Únicamente en tres pacientes (0.6%) se realizaron derivaciones urinarias continentes.<sup>14,17</sup>

El 49.1% de las pacientes desarrolló complicaciones en el postoperatorio. El 30% de estas fueron consideradas como mayores, siendo las más relevantes aquellas relacionadas con dehiscencia de las suturas ureterales e intestinales, y la sepsis (**Tabla 6**).

**Tabla 4.**Cirugías radicales realizadas. En 500 pacientes.

Procedimiento	No. de casos	Por ciento
Histerectomía radical	71	14.2
Exenteración pélvica Anterior	214	42.8
Exenteración pélvica Total	208	41.6
Exenteración pélvica Posterior	7	1.4
Total	500	100

La mortalidad postoperatoria observada en esta serie fue del 10.7%. Para las exenteraciones totales la cifra fue del 12%, y del 8.8% para las anteriores, (p>0.05). El estudio de la mortalidad, de acuerdo con las diferentes épocas del estudio mostró en la serie de 1966 a 1979, una cifra del 15.7%, la que descendió a 3.7% para los últimos 6 años del análisis, (p=0.02) (**Tabla 7**).

Ciento veintidós pacientes (28.4%) de las 429 intervenidas, abandonaron su seguimiento sin evidencia de enfermedad, durante los primeros meses consecutivos a la cirugía y no fueron tomadas en cuenta para los resultados finales. De las 307 restantes, en 157 pacientes enfermas (51.1%), se demostró fracaso de la cirugía y 150 (48.8%) evolucionaron de uno a 20 años, con una media de 24 meses, sin evidencia de enfermedad.

El 58.3% de las pacientes tratadas con exenteraciones pélvicas anteriores, el 41.7% de las exenteraciones pélvicas totales (*p*=0.04) y el 0% de las pacientes manejadas con exenteración pélvica posterior, evolucionaron sin evidencia de enfermedad. Los resultados del tratamiento en las pacientes sometidas a cirugías radicales se muestran en la **Tabla 8**.

#### ▶ Discusión

Se acepta en la bibliografía internacional, que la cirugía constituye el último recurso terapéutico disponible para el control de tumores avanzados de la pelvis, en aquellos casos que han fracasado los procedimientos terapéuticos convencionales para la erradicación de estas neoplasias. <sup>6-11</sup> El CaCu avanzado encabeza la lista de padecimientos, con los cuales se ha ganado más experiencia mediante intervenciones quirúrgicas para este tipo de patología, a partir de las publicaciones de A. Brunschwig, a finales de la década de los cuarentas del siglo pasado. <sup>14,15,18</sup>

**Tabla 5.**Histerectomía radical. Complicaciones mayores.\*

Complicación	No. De pacientes	Por ciento
Fístula vesicovaginal	8	11.2
Fístula ureterovaginal	5	7
Fistula rectovaginal	4	5.6
Bronconeumonía	2	2.8
Obstrucción intestinal	1	1.4
Total	20/71	28.1

<sup>\*18</sup> de estas complicaciones (90%), se presentaron en el periodo comprendido entre 1966-1979.

Las elevadas cifras de mortalidad operatoria inicialmente registradas para intervenciones como las exenteraciones pélvicas por CaCu, se han logrado abatir a través de los años, gracias al progreso en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, a la mejor selección de las pacientes candidatas a estas cirugías, a los avances de las técnicas quirúrgicas, a una mayor disponibilidad de antibióticos y a los exhaustivos cuidados postoperatorios empleados en estos casos.<sup>6-11</sup>

Pacientes enfermas con lesiones centrales y sin participación parametrial pueden ser consideradas para histerectomías radicales, <sup>12,13</sup> siempre y cuando la separación de los tabiques vesicovaginal y rectovaginal se lleven a cabo sin dificultad. Situación que ocurrió en el 7.6% de las pacientes laparotomizadas del presente estudio y en el 14.2% de las candidatas a cirugía radical. Son pocos los artículos que hacen referencia a esta intervención, <sup>12,13</sup> y algunas Instituciones prefieren llevar a cabo histerectomías adyuvantes o complementarias, ante la sospecha de residual tumoral central postradioterapia.<sup>4</sup>

Un porcentaje de casos explorados quirúrgicamente cursará con lesiones irresecables, lo cual demuestra que la laparotomía es el procedimiento que determinará, qué pacientes podrán beneficiarse con la cirugía radical. <sup>4,9,11</sup> Revisiones de la bibliografía como las realizadas por Marbin J. López y colaboradores <sup>14</sup> muestran que la valoración quirúrgica intraoperatoria resulta fundamental para la realización de la cirugía, y que hasta en un 30% de los casos, el procedimiento será abortado por lesiones localmente irresecables o por diseminación fuera de la pelvis.

En nuestra revisión, el 46.2% de las pacientes exploradas quirúrgicamente mostró lesiones, en las cuales no fue posible realizarse una cirugía de rescate, ocupando las metástasis paraórticas, el primer lugar como causa de irresecabilidad. Cincuenta y siete pacientes enfermas

**Tabla 6.** Exenteraciones pélvicas. Complicaciones mayores\*

Complicación	No.	Por ciento
Fístula urinaria	45	10.4
Fístula intestinal	26	6
Sepsis	22	5.1
Sangrado gastrointestinal	15	3.4
Obstrucción intestinal	14	3.2
Sangrado postoperatorio	12	2.7
Necrosis del conducto ileal	8	1.8
Neumonía	5	1.1
Otras	3	0.6
Total	129	30

<sup>\*21</sup> pacientes (16.2%), presentaron más de una complicación.

presentaron diseminación tumoral intraabdominal. Las metástasis hepáticas y la carcinomatosis peritoneal, fueron los sitios más comunes de diseminación, después de las metástasis paraórticas.

El tener una cifra mayor de lesiones no resecables a las referidas en la literatura consultada, lo justificamos en virtud de que no todas las pacientes enfermas de la presente serie contaban con estudios de extensión previos a la cirugía, tales como la tomografía computarizada. Este recurso empezó a emplearse en forma sistematizada en la Institución de los autores hasta los inicios del siglo XXI, y recientemente pacientes con duda, en cuanto a si deben o no ser laparotomizadas. Estas se envían a estudio de tomografía por emisión de positrones, a fin de disponer de más elementos para normar la conducta terapéutica definitiva. <sup>4,11,18,19</sup>

Setenta y un pacientes de esta serie fueron candidatas a histerectomía radical y 50 de estas cirugías (70.4%), se realizaron en el periodo de 1966 a 1979, observándose elevadas cifras de morbimortalidad operatoria. Esto obligó a ser más cautelosos en la indicación para realizar este procedimiento, por lo cual en los periodos subsecuentes, se llevaron a cabo un número menor de estas cirugías. El 28.1% de los procedimientos cursó con complicaciones mayores, siendo las más comunes las fístulas vesicovaginales con un 11.2%, las ureterovaginales con un 7% y las rectovaginales con un 5.6%. Cuatro pacientes (5.6%) fallecieron en el postoperatorio y todas las defunciones se observaron en el periodo entre 1966-1979. El 61.2% de esta serie, tuvo una media de seguimiento de 30 meses, sin evidencia de enfermedad.

Coleman LR y colaboradores <sup>12</sup> reportaron una serie de 50 histerectomías radicales para el padecimiento que nos ocupa con una sobrevida a 5 años del 72% y una

**Tabla 7.**Exenteraciones pélvicas. Mortalidad postoperatoria global.

Periodo	No. de casos	Por ciento
1966-1979*	27/171	15.7
1980-1989	11/132	8.3
1990-1999	6/73	8.2
2000-2006*	2/53	3.7
Total	46/429	10.7

<sup>\*(</sup>p=0.02)

morbilidad del 42%. El 28% de sus pacientes desarrolló fístulas vesicovaginales o rectovaginales y el 22% cursó con lesiones ureterales. Reportaron un fallecimiento. Por otra parte, en la serie de Maneo A. y colaboradores 13 con 34 casos, la sobrevida a 5 años fue del 49% y el 44% de sus pacientes desarrolló complicaciones mayores.

En cuanto a las exenteraciones pélvicas, en esta serie se realizaron con la misma frecuencia exenteraciones anteriores que totales y en el 82.2%, las derivaciones urinarias fueron resueltas con conductos ileales, procedimiento elegido por la mayoría de los autores, para pacientes previamente radiadas.<sup>8,10,15,18</sup>

El 49.1% de los casos cursó con complicaciones postoperatorias, considerándose como mayores el 30% de estas. Las más graves estuvieron relacionadas con dehiscencia de las suturas de las anastomosis. Las cifras globales de complicaciones operatorias y el tipo de estas, recuerdan algunos reportes de la bibliografía consultada, 4.7. 8,11 debiendo comentar que algunos autores han publicado hasta un 70% de complicaciones en sus series. 6,10,18

El análisis de la mortalidad operatoria para estos procedimientos, mostró una cifra global de un 10.7% descendiendo esta, del 15.7% en los años de 1966 a 1979 al 3.7% para el grupo del 2000 al 2006 (p=0.02). La última cifra se atribuye a una mejor selección de pacientes, a la disponibilidad de un mayor número de antibióticos y a que rutinariamente estas pacientes pasan sus primeros días de postoperatorio, en el área de cuidados intensivos del Servicio.

Se ha documentado que la mortalidad operatoria de las exenteraciones pélvicas, llegó a ser en sus inicios del 20%<sup>14,15</sup> y que las cifras fueron disminuyendo a partir de la década de los setentas, existiendo reportes en años recientes de mortalidad menor al 5%.<sup>6,8,11</sup>

Una revisión de la bibliografía que incluyó los años 1995 al 2006, realizada por el grupo de Ginecología

**Tabla 8.** Cirugías radicales. Evolución sin evidencia de enfermedad.

Procedimiento	No. de casos	Por ciento
Histerectomía radical*	30/49	61.2
Excentración Anterior**	87/149	58.3***
Exenteración total**	63/151	41.7***
Exenteración posterior	0/7	-
Total	180/356	50.5

\*Media de seguimiento 30 meses. \*\* Media de seguimiento 24 meses. \*\*\* p=0.04.

Oncológica del Hospital MD Anderson, con 411 exenteraciones por la entidad que nos ocupa, reportó cifras de morbilidad severa del 29% y una mortalidad del 5%, contrastando este último dato, con los reportes de mortalidad operatoria del 17.4% en 1350 casos de los años 1948 a 1974.9

En la presente serie, se obtuvo una evolución sin evidencia de enfermedad a 2 años, en el 48.8% de las pacientes que tuvieron seguimiento. En la Institución de los autores, un buen número de pacientes proceden del interior del país y la mayor parte pertenece a población carente de seguridad social, por lo que resulta difícil obtener un adecuado seguimiento, una vez que son citadas a sus controles al cicatrizar la herida quirúrgica. Lo anterior justifica las deserciones sin evidencia de enfermedad, observadas en el 28.4% de nuestros casos.

El análisis de 411 pacientes con CaCu persistente o recurrente a radiación, tratadas con exenteraciones pélvicas a nivel internacional entre 1995 y 2006, mostró de acuerdo con Chiva ML y colaboradores sobrevida a cinco años del 42.8%. Autores como Maggioni y colaboradores del Instituto de Oncología en Milan, reportaron en el 2009 un seguimiento a cinco años sin evidencia de enfermedad del 52% para 62 pacientes con CaCu recurrente o persistente a radiación. Las cifras reportadas en la bibliografía oscilan entre un 20% y un 60%. 47.8.11,18,19

En cuanto a los resultados del tratamiento por tipo de exentración realizada, algunas series destacan que la exenteración anterior tiene un mejor pronóstico que la total, pues la resección del recto presupone una mayor carga tumoral y se acompaña de una mayor morbimortalidad operatoria. Fleisch MC y cols publicaron en el 2007 la experiencia de la Universidad de Duesseldorf en Alemania, con 203 exenteraciones pélvicas por

cánceres pélvicos avanzados, el 65.5% fueron cánceres de cérvix. No encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar la evolución con los tipos de exenteración realizados, aunque no especifican la patología motivo de la intervención. <sup>18</sup> Como se muestra en los resultados del presente estudio, la evolución sin evidencia de enfermedad para las exenteraciones anteriores fue del 58.3% vs. 41.7% para las totales. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

La experiencia aquí reportada abarca un periodo de 40 años y se limita a pacientes con CaCu recurrente o persistente a radiación, operadas en una Institución a la que lamentablemente aun con la gratuidad del programa de gastos catastróficos de la Secretaría de Salud, implementado en la Institución de los autores a partir del 2004, siguen acudiendo un gran número de pacientes con lesiones avanzadas, razón por la cual estos formidables procedimientos terapéuticos aun tienen vigencia. A pesar del empleo de modernos y sofisticados equipos de radioterapia, y el haber agregado en años recientes a la quimioterapia con esquemas a base de platino, como agente radiosensibilizador.

Es de esperarse que con el programa de gratuidad antes mencionado, que permite a las pacientes sin seguridad social acceder a las instituciones de tercer nivel de la Secretaría de Salud, para recibir sin costo alguno su tratamiento para esta enfermedad, se logre contar con diagnósticos mas tempranos y que de esta manera, las cirugías de rescate como las exenteraciones pélvicas, pierdan la vigencia que actualmente tienen en instituciones, como el Hospital General de México.

#### **CONCLUSIONES**

El 91% de las pacientes laparotomizadas durante los 40 años analizados, cursaban con lesiones avanzadas. Hubo un descenso en las cifras de estadios IV, a partir de 1980 en relación con el periodo de 1966-1979 (p= 0.0003).

En el 46.2% de las pacientes, no fue posible llevar a cabo una cirugía de rescate. El 73.3% de estas pacientes, cursó con tumor fuera de la pelvis.

En 71 de 500 pacientes sometidas a cirugía de rescate (14.2%), se llevó a cabo una histerectomía radical. El 28.1% de estas pacientes enfermas desarrolló complicaciones mayores, el 5.6% falleció a consecuencia de estas y el 61.2% tuvo una media de seguimiento de 30 meses, sin evidencia de actividad tumoral.

Se realizaron 429 exenteraciones pélvicas, el 30% cursó con complicaciones mayores y el 10.7% falleció a consecuencia de estas. Las cifras de mortalidad operatoria descendieron del 15.7% en el periodo de 1966-1979, al 3.7% en el de 2000-2006 (*p*=0.02).

Se obtuvo una media de seguimiento a 24 meses sin evidencia de enfermedad, en el 48.8% de las pacientes exenteradas. La cifra incluyó 87 de 149 exenteraciones anteriores (58.3%), y 63 de 151 exenteraciones totales (41.7%) (p=0.04).

Es de esperarse que con la gratuidad que proporciona el programa de Seguro Popular de la Secretaría de Salud, se diagnostiquen lesiones más tempranas, a fin de que las cirugías de rescate aquí analizadas, pierdan la vigencia que actualmente tienen en la Institución que da origen a este informe.

#### REFERENCIAS

- Torres LA, Gómez GG, Piñón CR y cols. Cáncer cervicouterino en el Hospital General de México OD. Frecuencia de sus Etapas clínicas. GAMO 2007;6:28-32.
- Eifel JP, Berek SJ, Markman AM. Cancer of the Cervix. In: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition. 2008. p. 1517–1520.
- Mansour ALZ, Verschraegen C. Locally advanced cervical cancer: What is the Standard of care?. Curr Opin Oncol. 2010;22:503-512.
- Ota T, Takeshima N, Tabata T, et al. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. Br J Cancer 2008;99:1216–1220.
- INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. Defunciones. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. www.inegi.gob.mx. 2008. p.1-2.
- Schneider A, Köhler Ch, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. Curr Op in Obstet and Gynecol 2009;21:214-219.
- Ferenshild JTE, Vermaas M, Verhoef C, et al. Total Pelvic Exenteration for Primary and Recurrent Malignancies. World J Surg 2009:33:1502–1508.
- Fotopoulou C, Neuman U, Kraetschell R, et al. Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignancies. J Surg Oncol 2010;101:507-512.

- Chiva ML, Lapuente F, González CL, et al. Surgical treatment of recurrent Cervical cancer: State of the art and new achievements. Gynecol Oncol 2008:110:S66–S69.
- Maggioni A, Roviglioni G, Landoni F, et al. Pelvic exenteration: Ten year experience at European Institute of Oncology in Milan. Gynecol Oncol 2009;114:64–68.
- Marnitz S, Dowdy S, Lanowska M, et al. Exenterations 60 years US and German Gynecologic Oncology Centers. Int J Gynecol Cancer 2009;19:974–977.
- Coleman LR, Keeney DE, Freedman SR, et al. Radical Hysterectomy for Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix after Radiotherapy. Gynecol Oncol 1994:55:29-35.
- Maneo A, Lanmdoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy. Int J Gynecol Cancer 1999;9: 295–301.
- Lopez JM, Barrios L. Evolution of pelvic exenteration. Surg Oncol Clin of North Am 2005;14:587-606.
- Lopez JM, Spratt SJ. Exenterative pelvic surgery. J Surg Oncol 1999;72:102-114
- Torres LA, Lara GC, Román BE y cols. Cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 126 exenteraciones pélvicas. GAMO 2009:8:159-165.
- Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, et al. Pelvic exenterations for Gynecological malignancies twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. InT J Gynecol Cancer 2005;15:475-482.
- Fleisch MC, Panke P, Beckmann MW, et al. Predictors for Long-term survival after Interdisciplinary Salvage surgery for advanced or recurrent Gynecologic Cancers. J Surg Oncol 2007;95:476-484.
- Jeong YP, Hyuck JC, Seung YJ, et al. The Role of Pelvis Exenteration and reconstruction for Treatment of advanced or recurrent Gynecologic Malignancies: Analysis of risk Factors Predicting recurrence and survival. J Surg Oncol 2007;96:560-568.
- Torres LA, Ceron GM, Mandujano M y cols. Histerectomía radical en el tratamiento del cáncer cervicouterino recurrente a radiación. Ginecol Obstet Mex 1983;51:7-12.
- Hatch DK, Shingleton MH, Soong SJ, et al. Anterior pelvic exenteration. Ginecol Oncol 1988;31:205-213.
- Curry LS, Nahhas AW, Jashan EA, et al. Pelvic exenteration a 7 year Experience. Gynecol Oncol 1981;11:119–123.

# Radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Experiencia en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC)

### Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Experience in the Treatment of Central Nervous System (CNS) Tumours

Pomponio José Luján-Castilla,¹ Luis F. Villaseñor-Navarro,² Yicel Bautista- Hernández,³ Mario Enríquez-Barrera,³ Luis García Muñoz,⁴ Manuel García Ramírez,⁵ Marlene Serrano-Rufino.⁵

#### ▶ Resumen

**Introducción:** La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica de radioterapia conformal, la cual genera distribuciones de dosis muy alta y conformada en el volumen blanco (PTV) y dosis reducidas en los órganos a riesgos (OAR). El propósito de este artículo, es presentar la experiencia con IMRT en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central (SNC).

Material y métodos: Entre septiembre del 2006 a septiembre del 2009, un total de 32 pacientes con diagnóstico de tumores del SNC, fueron tratados mediante la técnica de IMRT, en la unidad de radioterapia del servicio de oncología del Hospital General de México (OD). Todos los pacientes fueron tratados con IMRT en un acelerador lineal Varian 21eX, las dosis variaron de acuerdo a la entidad tratada, siendo las variables estudiadas: sexo, edad, Karnosfky, etapa clínica, reporte histopatológico del

#### ▶ ABSTRACT

**Introduction:** The intensity modulated radiotherapy (IMRT) is a new technique of conformal radiotherapy which distributes very high doses in target volume and small doses in the organ at risk (OAR). The objective of this article is to show the experience with IMRT in the treatment of several neoplasias such as: central nervous system (CNS).

Material and Methods: From September 2006 to September 2009, 32 patients with different cancer sub-sites diagnoses were treated with the IMRT in the Radiotherapy Service at Hospital General de Mexico (OD). All the patients were treated with IMRT with lineal accelerator Varian 21eX, the variation of doses is related to the disease, taking into account the next variables: sex, age. Karnosfky, clinic stage, hystopahologic report of the primary tumor, doses at gross tumor volume (GTV), doses at clinical target volume (CTV), doses at planning target volume (PTV), doses at the different OAR, clinic evaluation and

1Jefe de la Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología, Hospital General de México (OD).

Correspondencia: Dr. Pomponio José Luján-Castilla. Dr. ATL. # 6 Manzana 3, Unidad Belisario Domínguez, Tlalpan, CP 14310, México D.F. Teléfono: 55 5678 5918. Celular: 55 5452 3006. Correo electrónico: pjlujanc@yahoo.com.mx

<sup>2</sup>Jefe del Departamento de Física Médica, Servicio de Oncología. Hospital General de México (OD).

<sup>3</sup>Médico Radio-Oncólogo de Base, Unidad de Radioterapia, Servicio de Oncología, Hospital General de México (OD).

<sup>4</sup>Médico Neurocirujano, Servicio de Neurología, Hospital General de México (OD).

<sup>5</sup>Residentes de Radio-Oncología, Servicio de Oncología, Hospital General de México (OD).

primario, dosis al volumen grueso tumoral (GTV), dosis al volumen tumoral (CTV), dosis al volumen tumoral planeado (PTV), dosis a los distintos OAR, respuesta clínica y toxicidad. Siendo este un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo, para el análisis de la morbilidad aguda y crónica, fueron evaluadas de acuerdos a los criterios de toxicidad de la *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).

Resultados: Del total de 32 pacientes (20.0%) con diagnóstico de tumores del SNC, en 12 casos se administró IMRT con fraccionamiento convencional, y en 20 se realizó Radiocirugía de Intensidad Modulada (IMRS). Del grupo de IMRT con fraccionamiento convencional, seis correspondieron a meningioma, cuatro a cordoma, un caso de oligodendroglioma y otro de prolactinoma. Respecto al grupo de IMRS, 12 son meningioma, tres adenomas de hipófisis, dos Malformaciones Arteriovenosas (MAV), un oligoastrocitoma, un neurinoma del acústico y un caso de epilepsia refractaria a manejo médico. En todos nuestros pacientes, se realizaron el análisis de los histogramas dosis volumen (DVH), en los distintos volúmenes de tratamiento GTV, CTV, PTV y en los OAR, siguiendo y cumpliendo con las recomendaciones de las distingas guías, de acuerdo al subsitio tumoral tratado.

Conclusiones: La IMRT proporciona una excelente cobertura del volumen blanco de tratamiento, depositándose altas dosis en dicho blanco y al mismo tiempo proteger o administra dosis en los distintos órganos de riesgo muy por debajo de la dosis tolerancia de cada uno de ellos.

**Palabras clave:** Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), Planeación de tratamiento. Tumores del SNC (SNC).

toxicity were evaluated. This is an observational study, retrospective, longitudinal, descriptive for the analysis of AGUDE mobility and late that were evaluated according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

**Results:** Of 32 patients included, 12 received IMRT with fractionated conventional radiotherapy and 20 with intensity modulated radiosurgery (IMRS). In the first group 6 were meningioma, 4 chordoma, 1 oligodrendoglioma, 1 case of prolactinoma. The group of IMRS 12 were meningioma, 3 adenoma of hypophysis, 2 arterio-venous malformations (MAV), 1 oligoastrocytoma, 1 acusticus neurynoma, 1 case of epilepsy refractory to medical treatment. In all the patients the analysis of hystogram dose volume were realised (DVH) in the different volumes of treatment (GTV, CTV, PTV) and in the organs at risk with the recommendations of the international guides in relation with the sub-site treated.

**Conclusions:** The IMRT brings and excellent volume target, placing high doses in the target, and at the same time sparing and protecting the different OAR at very low doses of the tolerance each one.

**Keywords:** Intensity modulated radiotherapy (IMRT), planning treatment, benign and malignant central nervous system (CNS) tumors.

#### ▶ Introducción

La ventaja de la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) sobre las técnicas de radioterapia convencional, es la optimización en la cobertura del volumen tumoral. La IMRT es un avance de la Radioterapia Conformada (3DRTC), utiliza haces de intensidad no uniforme, para lo cual la optimización del cálculo que realizan los programas especiales indispensable, para lograr una distribución de dosis muy superior. 1.2

En la IMRT se busca distribuciones de dosis homogéneas y/o heterogéneas, con gradientes acelerados, empleando haces de radiación de intensidad no uniforme, en los que se modula o controla la intensidad del haz de radiación, para lograr altas dosis en el tumor y al mismo tiempo, minimizar la dosis en los tejidos sanos adyacentes.<sup>3-8</sup>

El empleo de la IMRT ha llegado a ser especialmente importante en el manejo de los tumores del área de cabeza y cuello, seguido por próstata, en donde la comparación de planes entre la radioterapia convencional con la RT-3D y la IMRT, muestra una clara ventaja dosimétrica a favor de la última, más recientemente la IMRT ha comenzado a ser utilizada en las lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC), 9-13 e incluso con esquemas de fraccionamiento modificado como es el hipofraccionamiento, 14,15 demostrándose un claro beneficio en los aspectos dosimétricos con una mejor conformidad y con una mayor cantidad de tejido normal o crítico, que puede ser fácilmente mantenido por debajo de la dosis de máxima tolerancia.

En nuestro país, la primera Institución en iniciar procedimientos de IMRT, fue la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México (OD). En este artículo se presenta la experiencia obtenida en el manejo de estos primeros pacientes, específicamente en los tumores del SNC, haciendo énfasis en los detalles y consideraciones técnicas del procedimiento y su correlación clínica.

#### ▶ MATERIAL Y MÉTODOS

De septiembre del 2006 a septiembre del 2009, un total de 32 pacientes con diagnóstico de tumores del SNC, fueron tratados en la Unidad de Radioterapia del Servicio de Oncología del Hospital General de México (OD). Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un acelerador lineal Varian 21 EX, las dosis variaron de acuerdo a la entidad tratada, y se especificarán en los párrafos subsecuentes. Los equipos para el procedimiento de la IMRT consta de:

- 1. Tomógrafo GE multicorte.
- Sistemas de fijación de acuerdo al subsitio de tratamiento.
- 3. Sistema de planeación Eclipse v.7.25, con sistema Somavisión v.7.25.
- 4. Acelerador lineal dual marca Varian 21 EX.

Para la planeación del tratamiento de la IMRT se realizaron fusiones de Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) y/o PET-CT, con imágenes tomográficas simples y/o contrastadas, del caso o sitio a tratar.

Las variables estudias fueron:

- a. Sexo.
- b. Edad.
- c. Karnosfky.
- d. Etapa clínica.
- Reporte histopatológico de acuerdo al sitio del primario.
- f. Dosis al Volumen Grueso Tumoral (GTV).
- g. Dosis al Volumen Tumoral Clínico (CTV).
- h. Dosis al Volumen Tumoral Planeado (PTV).

- i. Dosis a los distintos órganos a riesgos (OAR).
- j. Tiempo total de tratamiento.
- k. Respuesta clínica.
- 1. Respuesta radiológica post radioterapia.
- m. Toxicidad aguda.

Siendo esta revisión un estudio de tipo observacional, retrospectivo longitudinal, descriptivo (promedio, media, rango). Para determinar la asociación entre dos variables se realizó la prueba de *ji cuadrada* para independencia. Para el análisis de control local, falla local, locoregional, metástasis a distancia y muerte fueron estimados por el método de Kaplan-Meier.

Respecto a la optimización del cálculo de la dosis, pruebas de aceptación, comisionamiento y de control de calidad, existen artículos de varias instituciones que avalan cada uno de estos parámetros.<sup>3,5-8</sup> En nuestra institución, también se lleva al cabo cada uno de estos distintos programas y pruebas de control de calidad, mismos que ya fueron detallados en una publicación previa.<sup>4</sup>

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento de IMRT, al término del mismo, al mes y posteriormente cada dos meses, durante el primer año. Cada dos a tres meses, el segundo año y cada cuatro meses a partir del tercer año. Durante el seguimiento, se realizó exploración clínica, estudios de imágenes (TC, IRM) y pruebas de laboratorio En caso de surgir alguna duda que no se aclarara con los estudios ya señalados, se solicitó PEC-CT corporal. La tolerancia de los OAR para la dosis de radiocirugía se definió y analizó, de acuerdo a las recomendaciones de la literatura. 17-20 Igualmente, al emplear fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento, se analizaron las dosis en los distintos órganos de riesgos, dándose las restricciones correspondientes de acuerdo a la estructura involucrada. La morbilidad aguda y crónica fue evaluada de acuerdo a los criterios de toxicidad de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). 16

#### ▶ RESULTADOS

Un total de 32 procedimientos se realizaron en este grupo de neoplasias, en 12 casos se administraron IMRT con fraccionamiento convencional y en 20 casos, con Radiocirugía de Intensidad Modulada (IMRS). En la **Tabla 1** se describen las distintas patologías que fueron tratadas, ya sea con IMRT más fraccionamiento convencional o con IMRS.

Del grupo de IMRT con fraccionamiento convencional, seis fueron meningioma (dos del ala del esfenoides, uno del seno cavernoso, quiasma óptico, órbita izquierda y fisura orbitaria superior derecha). Siendo la dosis administrada de 54 Gy en 30 fracciones, en cinco casos con márgenes quirúrgicos positivos o microscópicos y uno de

**Tabla 1.**Tumores del SNC tratados con IMRT más fraccionamiento convencional y con IMRS

Tumores del SNC 32 casos		
	Meningioma	6
IMRT Fraccionamiento Convencional	Cordoma	4
(12 Casos)	Adenoma de Hipófisis	1
	Oligodendroglioma	1
IMRS Radiocirugía (20 Casos)	Meningioma	12
	Adenoma de Hipófisis	3
	MAV	2
	Epilepsia	1
	Neurinoma Acústico	1
	Astrocitoma GII	1

70 Gy, en 35 fracciones con resección parcial de la lesión en el ala del esfenoides derecho. En este grupo de neoplasias se definieron los distintos CTV, PTV y los OAR según el caso, en ninguno las dosis de tolerancia fue superada, sobre todo en los nervios ópticos y en el quiasma como se describe en la **Tabla 2.** 

El estado actual de estos pacientes es el siguiente: dos están sin evidencia de actividad tumoral (SAT), en dos existe reducción del volumen tumoral en más del 50%, documentado por estudios de imágenes TC de cráneo o IRM. Un paciente presenta estatismo de la lesión en sus dimensiones, observándose en la imágenes de control, una importante zona central de necrosis tumoral, en otro caso hubo progresión y está muerto. El seguimiento promedio de este grupo es de 23.5 meses, con un rango de seis a 32 meses.

El cordoma fue la segunda neoplasia tratada, con cuatro casos (dos del ala del esfenoides y dos del clívus), siendo la dosis prescrita en dos casos de 70 Gy en 35 fracciones, otro con 60.20 Gy en 28 fracciones y otro con una presentación inusual del cordoma del clívus, con metástasis ganglionar en el Nivel II del cuello derecho. Corroborado lo anterior, con biopsia positiva para metástasis de un cordoma, la dosis administrada en este caso fue de 69.96 Gy en 33 fracciones al primario y de 59.40 Gy en 33 fracciones a la zona linfoportadora afectada. Dos pacientes están vivos sin AT (uno del ala del esfenoides, y el otro del clívus con metástasis ganglionar) y dos tuvieron progresión, uno está vivo con AT y el otro falleció. El seguimiento promedio es de 12 meses, con un rango de seis a 27 meses.

**Tabla 2. IMRT.**Dosis de tolerancia de los Órganos a Riesgo (OAR).

IMRT SNC Dosis Tolerancia		
Órgano	Dosis máxima (Gy) (1cc)	Dosis promedio (Gy)
Tallo Cerebral	< 54	30 – 40
Quiasma Óptico	< 54	30 – 48
Nervios Ópticos	< 54	35 – 48
Cristalino	< 10	
Retina	< 50	15 – 25
Cóclea	< 50	< 45
Cerebro Sano sin RT	< 63	22 – 40
Medula Espinal	< 45 o V50 < 1%	
PTV	98% PTV = 95% DP* D. Max < 110% DP*	
CTV	100% CTV = 100% DP*	

<sup>\*</sup>Dosis prescrita (DP).

Las otras dos patologías tratadas con IMRT y fraccionamiento convencional fueron: un oligodendroglioma temporal izquierdo, recibiendo una dosis de 5400 cGy en 30 fracciones, a la fecha se encuentra sin evidencia de AT a 30 meses de seguimiento. Y un caso de adenoma de hipófisis productor de prolactina, que por cercanía del quiasma (1 mm), se le programó una dosis de 5400 cGy en 30 fracciones, a 29 meses de seguimiento se encuentra sin evidencia de lesión y con control bioquímico normal.

Respecto al grupo de IMRS, la patología que más se trató fue el meningioma con 12 casos, seguidos de tres adenoma de hipófisis, dos MAV, un oligoastrocitoma, un neurinoma del acústico y un paciente con epilepsia refractaria a manejo médico. La dosis administrada en 12 pacientes fue una dosis única, la cual dependió de la patología a tratar. En ocho pacientes se administraron un esquema de hipofraccionamiento dosis 3500 cGy en siete sesiones. Independiente de la administración con dosis única o con el esquema de hipofraccionamiento, el procedimiento realizado fue con el mismo criterio de radiocirugía, dosis única. La tolerancia de los OAR para la dosis de radiocirugía se describe en la **Tablas 3** y 4.

De los 12 Meningiomas, seis se trataron con el esquema de hipofraccionamiento (dos del seno cavernoso, dos de la región petroclival, uno de la unión cráneo cervical y otro del ala del esfenoides). De estos pacientes, cuatro están con Respuesta Completa (RC), uno con Respuesta Parcial (RP), más del 50% (seno cavernoso) y

**Tabla 3.**IMRT Radiociruqía. Dosis de tolerancia de los Órganos a Riesgo (OAR).

IMRS Radiocirugía Dosis Tolerancia	
Órganos Críticos	Dosis
Área coclear	14 Gy
Tallo Cerebral	<12.5 Gy
V – VII – VIII Par Craneal	12 – 16 Gy
Nervio óptico – Quiasma	8-10 Gy 12 – 16 Gy (9-12 mm)
Otros Pares Craneales	< 20 Gy

el otro con RP menor del 50% (ala del esfenoides), con un seguimiento promedio de 25.2 meses (rango de seis a 38 meses).

Se trataron tres adenomas hipofisiarios, dos no productores y uno productor de Hormona del Crecimiento (HC). La dosis administrada fue en los dos adenomas no productores, uno con dosis de 3500 cGy en siete fracciones y otro con dosis de 20 Gy en una fracción. El productor de HC recibió una dosis de 3500 cGy en siete fracciones. El estado actual de estos pacientes, dos se encuentran sin evidencia de enfermedad, corroborado mediante imágenes TC de cráneo e IRM, que corresponde a los adenomas no productores. Respecto al adenoma productor de HC, éste se encuentra vivo, con una reducción del volumen tumoral en un 50% y con control bioquímico de la HC y de la somatomedina C, dentro de parámetros normales. El seguimiento de este grupo de pacientes es de 27.3 meses, con un rango de 19 a 38 meses.

Dos pacientes se trataron con diagnóstico de MAV, uno de la región parietal derecha y otro a nivel talámico derecho, siendo la dosis de 16 Gy en una fracción y 20 Gy en una fracción, respectivamente. En ambos casos, se encuentra con documentación radiológica (angiografía, angiotac) de obliteración del 100% de estas lesiones, el seguimiento promedio es de 26.5 meses, con un rango de 21 a 32 meses.

Un oligoastrocitoma anaplásico de la región parieto occipital derecha, recibió dosis complementaria con radiocirugía de 20 Gy en una fracción, después de haber administrado una dosis de 4500 cGy en 25 fracciones con radioterapia externa, conformada en 3D (RT-3D), la evolución de este paciente fue tórpida con progresión de la lesión y falleció al año de haber terminado su tratamiento.

**Tabla 4.**IMRT Radiocirugía. Dosis de tolerancia de los Órganos de Riesgo (OAR).

IMRS radiocirugía Dosis Tolerancia		
Órganos críticos	Dosis	
Ganglios Basales	13 Gy	
Área sensitivo-motora	18 Gy	
Seno Cavernoso	18 Gy	
Sustancia Blanca	20 Gy	
Encéfalo	V12 < 5-10 cc	
Tálamo, Puente , Cuerpo Calloso, Sistema Ventricular	12 Gy	
Médula Espinal	1 Fx = Dmax 13 Gy HipoFx = Dmax 20 Gy	

El paciente con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal (hipocampo derecho), refractario a manejo médico y con convulsiones no controladas, fue ingresado a un protocolo de radiocirugía para este grupo de patología, programándose una dosis de 30 Gy en una fracción. En este caso en particular, la mejor planeación de radiocirugía se logró con IMRS (**Figura 1**), a 19 meses de seguimiento el número de convulsiones han disminuido, mejorando su calidad de vida.

Por último, un paciente con diagnóstico de neurinoma del acústico izquierdo recibió una dosis, con el esquema de hipofraccionamiento con dosis de 3500 cGy en siete fracciones, a 13 meses de seguimiento se encuentra una reducción del volumen tumoral del 50% y con mejoría clínica respecto a la audición.

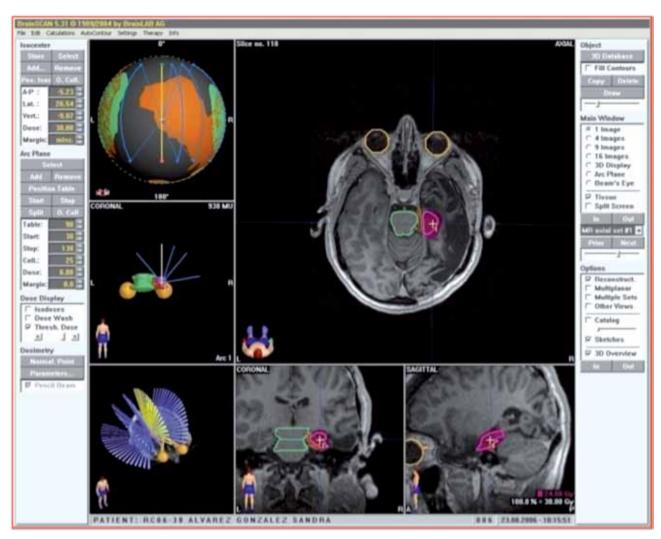
#### Discusión

Nuestro estudio confirma las observaciones de otras instituciones, respecto a las patologías que pueden ser abordadas por medio de la IMRT.<sup>7,21-22</sup> Los tumores del área de cabeza y cuello, son el grupo más frecuentemente tratados con esta modalidad, en nuestra serie correspondieron a 60 pacientes (37.3 %), seguido por el cáncer de próstata con 55 casos (34.2%), en tercer lugar por las lesiones del SNC con 32 pacientes (19.9%), seguidos por los tumores ginecológicos ocho pacientes (5%).

La Radioterapia Estereotáxica (RTE) en los tumores del SNC se enfrenta a la dificultad de definir el volumen metabólicamente activo de la lesión, que puede tener una forma irregular y hasta tortuosa, rodeado de OAR que limitan la dosis administrable: cristalino, retina, nervio

Figura 1.

Paciente con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal (hipocampo derecho) con tratamiento de radiocirugía logrado con IMRS.



óptico, quiasma, tronco cerebral, hipófisis. Pero se tiene la ventaja de que el cráneo es fácilmente fijable y adaptable a técnicas de estereotaxia.<sup>4</sup>

Koo VS y colaboradores<sup>23</sup> comparó planeaciones de pacientes con tumores cerebrales, realizadas con IMRT y con RTE conformada. Las planeaciones de IMRT eran ligeramente mejores en cuanto a la cobertura tumoral, con índices de homogeneidad y conformidad superiores, aunque con una mayor dosis sobre los nervios ópticos y tronco cerebral, pero por debajo del umbral de tolerancia.

Con el advenimiento de la TC, IRM que permite la visualización de la anatomía del paciente y los potenciales

volúmenes blancos, la RTE conformada tridimensional (RT-3D), ha llegado a ser empleada ampliamente en el tratamiento de las lesiones en el SNC, debido a la mejoría en la conformidad de la dosis en el blanco tumoral, además de la separación de los OAR, al compararse con los campos de la RTE convencional.<sup>24</sup>

La IMRT en las lesiones del SNC tienen importancia, debido a la proximidad de estructuras críticas. Un detalle aún por definir y en especial en el tejido sano del SNC, es el incremento de la dosis total acumulada, que es conocida como dosis integral (DI). Algunos estudios han reportado un incremento de la DI con la administración

de la IMRT,<sup>25,26</sup> mientras que otros reportan, que no existe este incremento.<sup>27,28</sup> Se sabe que con el incremento de la DI, un volumen de tejido sano se expone a dosis baja de radiación, esto es importante al tratar con IMRT en el SNC.<sup>24</sup>

Selek U y Chan EL realizan una revisión de las indicaciones de la IMRT en los tumores de base de cráneo y de la fosa posterior, dando pautas para la determinación de los distintos volúmenes blancos (GTV, CTV, PTV) para tumores como: meningioma, neuroestesioblastoma, cordoma, condrosarcomas, schwanomas, meduloblastomas.<sup>29</sup>

En recientes publicaciones, la IMRT ha sido investigada, su aplicación en los astrocitomas de alto grado<sup>24,30,31</sup> e incluso esquema de hipofraccionamiento también ha sido explorado.<sup>32</sup>

Un total de 32 pacientes han sido tratados en nuestra serie, en 12 casos se administró IMRT con fraccionamiento convencional, y 20 se trataron con dosis única mediante radiocirugía (IMRS). Del grupo de IMRT con fraccionamiento convencional, seis fueron meningioma, cuatro cordoma, un adenoma hipofisario y un oligodendroglioma. La eficacia y seguridad de la IMRT en el manejo de los meningioma ha sido recientemente demostrado. 33,34 Uy NM y colaboradores reporta sus resultados con un control local del 93%, SVLE y SVG a cinco años del 88% y 89% respectivamente. 33

De este grupo de pacientes, dos están vivos y sin datos de AT, tres están también vivos pero con persistencia de actividad tumoral, en dos de estos hay reducción del volumen tumoral en más del 50% y uno está con estatismo de la lesión, finalmente el sexto paciente falleció con AT.

El manejo inicial del cordoma es quirúrgico, pero esto no es factible en muchos casos, por lo que la radioterapia adyuvante es la recomendación para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y en caso de enfermedad residual. 35,36 Varios investigadores recomiendan que el cambio de partículas (protón), sea el tratamiento ideal para el abordaje de los cordoma de base de cráneo. 35,37 Los cuales reportan SVLE y SVG a cinco años del 63% y 68%, respectivamente. Sin embargo, otros autores reportan excelente resultados con la administración de altas dosis con RTE convencional, al administrar dosis post quirúrgicas, entre 60 a 70 Gy. 38,39 El papel de la IMRT ha sido reciente investigado por Selek U y Chan E, que recomiendan dosis de 66 Gy con fraccionamiento convencional. 29

De los cuatro cordomas de nuestra serie, dos se trataron con fraccionamiento convencional y dos con fraccionamiento alterado. Después de un seguimiento promedio de 12 meses (rango de seis a 27 meses), dos pacientes se encuentran vivos y sin AT.

Respecto al grupo de IMRS, de un total de 20 casos, la patología que más se trató fue el meningioma con 12 casos, seguidos de tres adenomas de la hipófisis, dos MAV, un oligoastrocitoma, un neurinoma del acústico y un paciente con epilepsia refractaria a manejo médico. La dosis administrada en 12 pacientes fue una dosis única, la cual dependió de la patología a tratar y en ocho casos se administró un esquema de hipofraccionamiento con dosis de 3500 cGy en siete sesiones.

La utilidad de la radiocirugía ha sido ampliamente documentada en diversas series, en que analizan los resultados en el meningioma, <sup>40,41</sup> adenomas hipofisiarios, <sup>42,43</sup> MAV, <sup>44-46</sup> astrocitomas, <sup>47,48</sup> neurinoma del acústico <sup>49,50</sup> y en la epilepsia del lóbulo temporal refractaria a manejo médico. <sup>51,52</sup>

Más recientes esquemas de hipofraccionamiento, han sido investigados y aplicados en diversas patología del SNC (meningiomas, gliomas, adenomas hipofisiarios). 14,15,32,53,54 Los resultados a largo plazo de la IMRT en los tumores del SNC, son limitados debido a lo relativamente reciente de su introducción en este grupo de patologías.

#### ▶ Conclusiones

La IMRT en comparación con otras técnicas de planeación, ofrece la mejor posibilidad de separar las estructuras críticas cercanas al volumen tumoral. Los resultados de estudios preliminares, que analizan las curvas de distribución de dosis en las planeaciones e independientes del subsitio tratado, está asociado con una sustancial reducción en la toxicidad asociada al tratamiento. La IMRT puede reducir los puntos calientes en forma significativa, en el tejido sano circunvecino y en la piel. El empleo de la IMRT en lesiones del SNC ha tomado auge, en los estudios en que reportan sus resultados señalan una reducción en la neurotoxicidad aguda y tardía con este procedimiento, sin embargo existe controversia en el análisis de la DI, en distintas regiones del cerebro.

#### REFERENCIAS

- Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:880-914.
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. Med Phys 2003;30:2089-2115.
- Mackie TR. Radiation therapy treatment optimization. Semin Radiat Oncol 1999:9:1-118.

- Luján PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): fundamentos físicos y clínicos. Gaceta Mex de Oncología 2008;7(4):118– 132
- Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicist in Medicine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1616-1634.
- Dong L, Mohan R. Intensity modulated radiation therapy physics and quality assurance. En: Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 1–19.
- Leibel SA, Fuks Z, Zelestky MJ, et al. Intensity Modulated radiotherapy. Cancer Journal 2002;8:164-176.
- Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for intensity modulated radiation therapy (IMRT). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:9-14.
- Narayana A, Yamada J, Berry S, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high grade gliomas: Clinical and dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:892–897.
- MacDonald SM, Ahmad S, Kachris S, et al. Intensity modulated radiation therapy versus three dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high glioma: A dosimetric comparison. J Appl Clin Med Phys 2007;8:47-60.
- Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, et al. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. Br J Radiol 2004;77:768-774.
- Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: Early report on the reduction of ototoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:599-605.
- Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, et al. Intensity modulation with photons for benign intracranial tumours: A planning comparison of volumetric single arc, helical arc and fixed gantry techniques. Radiather Oncol 2008;89:254– 262.
- Floyd NS, Woo SY, Teh BS, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:721-726.
- Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, et al. The use of hypofractionated intensity- modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: Preliminary results of a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:247-252.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341– 1346
- Smith MC, Ryken TC, Buatti JM. Radiotoxicity after conformal radiation therapy for benign intracranial tumors. Neurosurg Clin N Am 2006;17:169– 180.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3):S10-S19.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109–122.
- Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. Med Phys 1993;20:613–625.
- Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 1-362.
- Guerrero MT, Nutting CM. Clinical use of intensity modulated radiotherapy: part II. Review article. Br J Radiol 2004;77:177-182.
- Khoo VS, Oldham M, Adams EJ, et al. Comparison of intensity modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(2):415-425.
- Hermanto U, Frija EK, MingFwu JL, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three dimensional conformal radiotherapy for high grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1135-1144.
- Pirzkall A, Carol M, Lohr F, et al. Comparison of intensity modulated radiotherapy with conventional conformal radiotherapy for complex shaped tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1371–1380.
- Pirzkall A, Čarol MP, Pickett B, et al. The effect of beam energy and number of fields on photon based IMRT for deep-seated targets. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:434-442.
- Bolsi A, Fogliata A, Cozzi L, et al. Radiotherapy of small intracranial tumours with different advanced techniques using photon and proton beams: A treatment planning study. Radiother Oncol 2003;68:1–14.

- Mock U, Georg D, Bogner J, et al. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal and intensity modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:147-154.
- Selek U, Chang E. Skull base and posterior fossa. En: Practical essentials of intensity modulated radiation therapy. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 82-104.
- Wagner D, Christiansen H, Wolff H, et al. Radiotherapy of malignant gliomas: Comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity modulated technique and 3D conformal technique. Radiother Oncol 2009;93:593-596
- Shaffer R, Nichol AM, Vollans E, et al. A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity modulated radiotherapy for frontal and temporal high grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:76:1177-1184.
- Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hipofractionated high dose irradiation for the treatment of malignant astrocitomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1317-1324.
- Uy NW, Woo SY, Teh BS, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1265–1270.
- Pirzkall A, Debus J, Haering P, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for recurrent, residual, or untreated skull-base meningiomas: preliminary clinical experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:362-372.
- Slater JM, Slater JD, Archambeau JO, et al. Proton therapy for cranial base tumors. J Craniofac Surg 1995;6:24–26.
- Al-Mefty O, Borba LA. Skull base chordomas: a management challenge. J Neurosurg 1997;86:182-189.
- Borba LA, Al-Mefty O, Mrak RE, et al. Cranial chordomas in children and adolescents. J Neurosurg 1996;84:584-591.
- Klekamp J, Samii M. Spinal chordomas: results of treatment over a 17 year period. Acta Neurochir 1996;138:514-519.
- 39. Romero J, Cardenas H, La Torre A, et al. Chordomas: results of radiation therapy in eighteen patients. Radiother Oncol 1993;29:27–32.
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RT, et al. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery 2001;49:1029–1037.
- Goldsmith B, McDermott MW. Meningioma. Neurosurg Clin N Am 2006;17:111-120.
- 42. Yoon SC, Suh TS, Jang HS, *et al.* Clinical results of 24 pituitary macroadenoma with linac-based stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:849-853.
- Prasad D. Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. Neurosurg Clin N Am 2006;17:129-141.
- Souhami L, Olivier A, Podgorsak EB, et al. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with the dynamic stereotactic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:775–782.
- Steinvorth S, Wenz F, Wildermuth S, et al. Cognitive function in patients with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery: prospective long term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1430-1437.
- Schlienger M, Letkopoulos D, Nataf F, et al. Repeat linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:529-536.
- Pozza F, Colombo F. Low grade Astrocitoma: Treatment with unconventionally fractionated external beam stereotactic radiation therapy. Radiology 1989;171:565-569.
- Nwokedy E, DiBiase SJ, Herman J. Stereotactic radiosurgery for patients with Glioblastoma multiforme. Neurosurgery 2002;50:41-47.
- Karpinos M, Teh BS, Zeck O, et al. Treatment of acoustic neuroma: stereotactic radiosurgery vs microsurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1410-1421.
- Selch MT, Pedroso A, Lee SP, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas. J Neurosurg 2004;101(3):362-372.
- Regis J, Levivier M, Motohiro H. Radiosurgery for intractable epilepsy. Tech Neurosurg 2003;9:191-203.
- 52. Schrottner O, Eder HG, Unger F, et al. Radiosurgery in lesional epilepsy: brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:213-216.
- Hamm K, Surber G, Schmucking M, et al. Stereotactic radiation treatment planning and follow-up studies involving fused multimodality imaging. J Neurosurg 2004;101(3):326-333.
- Shrieve DC, Hazard L, Boucher K, et al. Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningioma: radiobiological considerations of efficacy and optic nerve tolerance. J Neurosurg 2004;101(3):390-395.

# Síndrome de dolor miofacial en relación al uso de doxorrubicina

### Miofacial pain syndrome in relation with the use of doxorrubicin

Karla Gabriela Ocampo-García,¹ Antonio Rojas-Calvillo,² Rigoberto Dolores-Velázquez,³ José Luis Barrera-Franco,⁴ Alberto Salgado-Valdés,⁵ Erendira Delgado-Quintana.¹

#### ▶ Resumen

Introducción: El cáncer se ha convertido en un problema de salud pública, lo que ha obligado a utilizar las diversas terapias existentes para tratarlo, una de ellas la quimioterapia. Los agentes de quimioterapia tienen una toxicidad específica para diferentes niveles, la neurotoxicidad de los citotóxicos podría estar relacionada con el Síndrome de Dolor Miofacial (SDM). La doxorrubicina es un potente y efectivo fármaco antitumoral, empleado para el tratamiento de tumores sólidos y hematopoyéticos, sin embargo el factor que limita su uso clínico, es su toxicidad acumulativa e irreversible.

**Objetivo:** Conocer la relación existente entre la quimioterapia a base de doxorrubicina y la presentación del SDM.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia a base de doxorrubicina, y que presentaron algún síntoma relacionado con el SDM. Los pacientes fueron interrogados y explorados, para identificar los signos y síntomas de dicho síndrome. Se utilizó la

#### ▶ ABSTRACT

Antecedents. Cancer has become a public health problem, which means that physicians has the necessity of use different methods to treat patients, one of them is chemotherapy. Chemotherapy agents have an specific toxicity for different levels, neurotoxicity could be related with Miofacial Syndrome Pain. Doxorubicin is a potent and effective antitumoral drug, it is used to treat solid and hematopoietic tumors, nevertheless accumulative and irreversible toxicity limit its clinical use.

**Objective**. Know relationship between doxorubicin chemotherapy and Miofacial Syndrome Pain.

**Patients and methods.** This study includes 88 patients that were treated with chemotherapy based on doxorubicin and had a symptom related with Miofacial Syndrome Pain. Patients were interrogated and explored to identify signs and symptoms of the syndrome. It was used chi-squared test (2) to probe independency between variables.

**Results.** The frequency of Miofacial Syndrome Pain was 22.72%, women were more affected, 75% of the patients had diagnostic of breast cancer, the combination Doxorubicin+

1Servicio de Prótesis Maxilofacial. Centro Oncológico Estatal ISSE-MYM.

2Servicio de Cirugía de cabeza y cuello. Centro Oncológico Estatal ISSEMYM.

3Coordinación de cirugía. Centro Oncológico Estatal ISSEMYM.

4Dirección. Centro Oncológico Estatal ISSEMYM.

5Direccion Universidad Autónoma Del Estado De México.

Correspondencia: P.M.F. Karla Gabriela Ocampo García. Av. Solidaridad Las Torres 101 Esq. Colonia Del Parque Toluca, CP 50180, Estado de México, México. Teléfono: 01 (722) 276 6820. Celular: 722 394 1848. Fax: (722) 217 2074. Correo electrónico: pmfcoe@hotmail.com

prueba de *ji cuadrada*, para probar la independencia entre las variables.

**Resultados:** La frecuencia de SDM fue de 22.72%, el sexo femenino se afectó con mayor frecuencia. El cáncer de mama se presentó en un 75%, el esquema de quimioterapia más frecuente fue doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel con un 25%. La prueba de *ji cuadrada*, mostró relación entre los agentes de quimioterapia y la presencia de mialgia, ya que el valor fue de 0.045 (p<0.05).

**Palabras clave:** Síndrome de dolor miofacial, doxorrubicina, neurotoxicidad por quimioterapia.

Cyclophosphamide +Docetaxel was the most frequent. Chisquared test (2) showed dependency between chemotherapy agents with myalgia and hypertonicity (p<0.05).

**Key words:** Miofacial Syndrome Pain, Doxorubicin, chemotherapy neurotoxicity

#### ▶ Introducción

El cáncer se ha convertido en un problema de salud pública, lo que ha obligado a utilizar las diversas terapias existentes para tratarlo. La quimioterapia es una de las medidas terapéuticas, consiste en la administración de fármacos que causan la muerte de las células cancerosas, destruyen los cromosomas y bloquean la división celular, la cual se emplea para tratar a pacientes con enfermedad avanzada o recurrente.<sup>1-4</sup>

La doxorrubicina es un agente de quimioterapia derivado de las antraciclinas, los cuales son aislados de *Streptomyces peucetius* variante *caesius*. Es un potente y efectivo fármaco antitumoral, empleado para el tratamiento de tumores sólidos y hematopoyéticos, sin embargo el factor que limita su uso clínico, es su toxicidad cardiaca acumulativa e irreversible.<sup>5-7</sup>

Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales la doxorrubicina causa muerte celular, entre los que se incluyen la intercalación con el DNA, produciendo inhibición de la síntesis y de la función del DNA y consecuentemente la síntesis de RNA, inhibe la transcripción a través de la inhibición de la RNA polimerasa dependiente del DNA. Hay formación de radicales libres de oxígeno citotóxicos que producen rupturas en el DNA. <sup>4,6-15</sup> Se ha propuesto la interacción directa con el sistema contráctil de actina-miosina. <sup>14</sup>

Su toxicidad se caracteriza por cardiotoxicidad (hipotensión, taquicardia, arritmia), mielosupresión (leucopenia y trombocitopenia), náusea, vómito, mucositis, diarrea, impide la espermatogénesis, esterilidad, hiperpigmentación de las uñas, alopecia y color rojo naranja de la orina. También se ha reportado fatiga, anemia, dolor,

toxicidad dermatológica (eritrodisestesia palmoplantar) y paralgesia. 8,11,13,15,16

Gallego Rubio y colaboradores realizaron un estudio fase II, en el cual evaluaron la eficacia y seguridad de la adriamisina liposomal pegilada en combinación con ciclofosfamida, en pacientes con cáncer de ovario platinoresistentes. La toxicidad reportada fue neutropenia, anemia, mucositis, fatiga, astenia, letargo, nausea, vómito, anorexia, estreñimiento, estomatitis, disfagia, sequedad de boca, ageusia, dolor abdominal, trombocitopenia, eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie), edema, alopecia, lipotimia, urticaria, nerviosismo, parestesias y dispepsia.<sup>16</sup>

La toxicidad de los agentes de quimioterapia ha sido ampliamente estudiada, se atribuye a la inespecificidad de los citotóxicos que afectan a otras células y tejidos normales del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa. Los agentes de quimioterapia tienen una toxicidad específica para diferentes niveles: medular, neurológico, dermatológico, pulmonar, cardiaco, gastrointestinal, hepático, renal, vesical, vascular, ocular y gonadal. La neurotoxicidad de los citotóxicos podría estar relacionada con el Síndrome de Dolor Miofacial (SDM).<sup>17,18</sup>

El SDM es un trastorno de músculos regionales caracterizado por hipersensibilidad localizada en bandas musculares, asociado a disfunción de la articulación temporomandibular, neuropatías y a veces, disfunción del sistema autónomo, en relación a factores conductuales y psicosociales. <sup>19-29</sup> Se caracteriza por hipersensibilidad muscular, presencia de puntos gatillos sobre una banda tensa palpable, dolor referido, espasmo muscular, cefalea, alteraciones neurológicas (parestesia, disestesia,

neuralgia, neuritis y/o parálisis facial), disfunción de la articulación temporomandibular y trastornos autonómicos. Su etiología es multifactorial, entre los factores etiológicos más importantes que dan origen al dolor y a la disfunción en general, se encuentran las desarmonías oclusales, hábitos parafuncionales, maloclusión, factores psicológicos o emocionales (ansiedad, depresión, tensión, estrés, frustración, etc.), traumas extrínsecos, masticación unilateral, lesiones de una raíz nerviosa, neuralgia o compresión nerviosa, procesos neuropáticos, inflamaciones articulares y trastornos de sueño. 19-34

La multifactorialidad de la etiología, justifica los variados enfoques terapéuticos existiendo una gran dependencia entre ellos, por lo que el tratamiento es multidisciplinario y multimodal. Tradicionalmente, el tratamiento del SDM ha incluido el uso prolongado de AINE, férulas oclusales, fármacos miorrelajantes, antidepresivos, terapia física, técnicas de relajación, ultrasonido, estimulación electrogalvánica, masaje, acupuntura, inyecciones con anestésicos locales, solución salina, esteroides, toxina botulínica tipo A, estiramientos musculares, hipnoterapia, bio-feedback, entre otras. <sup>20,26,27,29,30-32,34-43</sup>

#### ▶ MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, correlacional, prospectivo y transversal. En el periodo de noviembre de 2008 a junio de 2009 se reclutaron un total de 88 pacientes con diagnóstico de cáncer bajo tratamiento de quimioterapia, a base de doxorrubicina. Se evaluaron aquellos pacientes que presentaron algún síntoma relacionado con el SDM. Se explicó a los pacientes el estudio y se les invitó a participar, aquellos que firmaron consentimiento informado fueron incluidos en el estudio.

Los pacientes fueron interrogados y explorados para identificar los signos y síntomas propios del SDM, el dolor fue evaluado mediante una escala verbal numérica. Se excluyeron del estudio, aquellos pacientes que no presentaron dicho síndrome. Una vez obtenidos los datos, se capturaron en el programa Excel y posteriormente se realizó el análisis mediante el paquete estadístico SPSS (versión 17).

Para probar la independencia entre las variables agentes citotóxicos y los signos y síntomas del SDM se utilizó la prueba *ji cuadrada*.

#### ▶ RESULTADOS

Se identificaron un total de 88 pacientes que recibieron esquema de quimioterapia a base de doxorrubicina, de los cuales 20 pacientes (22.72%) fueron diagnosticados

con SDM, 19 pacientes del sexo femenino (95%) y uno del sexo masculino (5%). La edad de los pacientes se encontró en un rango de 40, con una edad mínima de 34 y edad máxima de 65. La media de edad fue de 52.30 y una desviación estándar de 7.491.

El diagnóstico oncológico que se presentó con mayor frecuencia fue el cáncer de mama en un 75% (15 pacientes), seguido del linfoma no Hodgkin con 10% (dos pacientes), cáncer de ovario, cáncer de mama con cáncer de tiroides y linfoma linfoblástico extranodal con 5% (un paciente) cada uno (**Tabla 1**).

La combinación doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel fue el esquema de quimioterapia que se presentó con mayor frecuencia con 25% (cinco pacientes), seguido doxorrubicina + ciclofosfamida + 5fluoruracilo, doxorrubicina + ciclofosfamida + rituximab + vincristina, doxorrubicina + docetaxel + carboplatino + paclitaxel y doxorrubicina + ciclofosfamida + 5 fluoruracilo + docetaxel en 10% (dos pacientes), el resto de los esquemas se presentaron en un 5% (un paciente) (**Tabla 2**).

El dolor fue evaluado mediante la escala verbal numérica, con un mínimo de dolor de tres y un máximo de 10, la media fue de 6.88 y desviación estándar de 1.763, siendo la moda seis con 21.2%, seguida por los valores cinco y ocho con 18.2% y siete y nueve con 15.2%.

El 30.3% de los pacientes presentaron alguna enfermedad sistémica, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más frecuente al presentarse en tres pacientes (15%).

Dentro de los signos y síntomas musculares, la presencia puntos gatillo fue el signo más frecuente, ya que se presentó en 20 pacientes (100%), en seguida la mialgia e hipertonicidad presentes en 19 pacientes (95%), en tercer lugar se encontró la cefalea al estar presente en 17 pacientes (85%); 14 pacientes (70%) presentaron contracción y una banda tensa palpable, en 4 pacientes (20%) hubo debilidad muscular y dolor referido, 3 pacientes (15%) tuvieron espasticidad muscular (**Tabla 3**).

Dentro de los hábitos parafuncionales, estuvieron presentes el bruxismo en un 95% (19 pacientes) y bricomanía en 70% (14 pacientes) (**Tabla 3**).

El dolor de la articulación temporomandibular fue manifestado por 18 pacientes (90%), siendo el síntoma articular con mayor presencia, en seguida el chasquido en 13 pacientes (65%), 10 pacientes (50%) presentaron desviación mandibular al realizar movimiento de apertura mandibular, nueve pacientes (45%) cursaron con desplazamiento condilar, seis pacientes (30%) tuvieron crepitación y tres pacientes (15%) hipermovilidad mandibular (**Tabla 3**).

La alteración dental que se presentó con mayor frecuencia fue la presencia de facetas de desgaste en

**Tabla 1.** Diagnóstico oncológico

	Frecuencia	%
Cáncer de mama	15	75.0
Linfoma no Hodgkin	2	10.0
Cáncer de ovario	1	5.0
Cáncer de mama y cáncer de tiroides	1	5.0
Linfoma linfoblástico extranodal	1	5.0
Total	20	100.0

14 pacientes (70%), seguida de anodoncia parcial en seis pacientes (30%) y disarmonía oclusal en cinco pacientes (15%) (**Tabla 3**).

Otros síntomas que manifestaron los pacientes fueron trastornos del sueño 10 pacientes (50%), tinnitus cuatro pacientes (20%), otalgia fue referido por dos pacientes (10%) y mareos fue manifestado por un paciente (5%) (**Tabla 3**).

La neuritis fue la alteración neurológica mas frecuente, se presentó en 80% (16 pacientes), neuralgia en 10% (dos pacientes), 5% (un pacientes) tuvieron parestesia y parálisis facial (**Tabla 3**).

Los puntos gatillo evaluados fueron occipitofrontal, supraorbitario, lacrimopalpebral, infraorbitario, base de la nariz, mentoniano, ATM, esternocleidomastoideo en su origen, región media e inserción, occipital, trapecio, masetero en su origen región media e inserción, temporal en su región anterior, media y posterior y el pterigoideo lateral. En las siguientes gráficas, se muestra la frecuencia de cada punto gatillo del lado derecho, izquierdo, ambos lados y ninguno.

Para probar la independencia entre las variables agentes citotóxicos y los signos y síntomas del SDM se utilizó la prueba *ji cuadrada*, con lo cual se concluye que los agentes citotóxicos y la presencia de mialgia si tienen relación, ya que el valor fue de 0.045 (p<0.05), en tanto que el resto de las variables muestran independencia con los agentes citotóxicos pues el valor fue mayor que 0.05 (**Tabla 4**).

#### ▶ Discusión

La frecuencia del SDM en este estudio realizado en el Centro Oncológico Estatal ISSEMYM fue de 22.72%, en contraste con lo reportado en la literatura (Forteza,<sup>20</sup> Pereda y colaboradores,<sup>44</sup> Gómez Pombo y colaboradores,<sup>23</sup> Vázquez Gallego,<sup>24</sup> Ketenci y colaboradores<sup>27</sup>) que

**Tabla 2.** Esquema de quimioterapia

	Frecuencia	%
Doxorrubicina+ciclofosfamida+docetaxel	5	25.0
Doxorrubicina+ciclofosfamida+5fluoruracilo	2	10.0
Doxorrubicina+ciclofosfamida+rituximab+vincristina	2	10.0
Docetaxel+trastuzumab+cisplatino+ciclofosfamida+doxorrubicina	1	5.0
Doxorrubicina+ciclofosfamida+docetaxel+trastuz umab	1	5.0
Doxorrubicina+docetaxel	1	5.0
Doxorrubicina+docetaxel+carboplatino+paclitaxel	2	10.0
Ciclofosfamida+mesna+metotrexate+doxorrubicina+vincristna+citarabina	1	5.0
Doxorrubicina+ciclofosfamida+5fu+docetaxel	2	10.0
Adriamicina+ciclofosfamida+docetaxel+cisplatino	1	5.0
Doxorrubicina	1	5.0
Doxorrubicina+cisplatino	1	5.0
Total	20	100.0

es de 25-85%, sin embargo la muestra de pacientes es corta, por lo que este estudio marca la pauta para realizar estudios posteriores.

La literatura indica (La O Salazón y colaboradores, <sup>45</sup> Forteza, <sup>20</sup> Vázquez Gallego, <sup>24</sup> Grau León y colaboradores, <sup>36</sup>) que este trastorno se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes, cuya edad oscila entre 20 y 40 años, en nuestra serie la edad oscila entre 34 y 65 años, con una media de edad de 52.3, mediana de 51.5 y moda de 50 años.

Según diversos reportes (Forteza,<sup>20</sup> La O Salazón y colaboradores,<sup>45</sup> Vázquez Gallego,<sup>24</sup> Barnet y colaboradores,<sup>45</sup> Grau León y colaboradores,<sup>36</sup> Oviedo-Montes y colaboradores,<sup>45</sup>) el SDM es más habitual en la población femenina, lo cual coincide con los datos arrojados por este estudio, ya que el 95% (19 pacientes) fueron del sexo femenino y 5% (un paciente) del sexo masculino.

Se apoya que el SDM tiene una etiología multifactorial, entre los factores que destacan son desarmonía oclusal, maloclusión, factores psicológicos o emocionales (ansiedad, depresión, tensión, estrés, frustración, etc.), traumas extrínsecos, masticación unilateral, hábitos parafuncionales, lesiones de una raíz nerviosa, neuralgia o compresión nerviosa, procesos neuropáticos, inflamaciones articulares y trastornos de sueño.

**Tabla 3.**Signos y síntomas del síndrome de dolor miofacial

Signos y síntomas	Frecuencia	%
Hipertonicidad	19	95
Hipotonicidad	1	5
Espasticidad	3	15
Contracción	14	70
Rigidez	2	10
Debilidad	4	20
Mialgia	19	95
Miositis	1	5
Dolor referido	4	20
Banda tensa	14	70
Puntos gatillo	20	100
Cefalea	17	85
Bruxismo	19	95
Bricomanía	14	70
Dolor de ATM	18	90
Chasquido	13	65
Crepitación	6	30
Desplazamiento condilar	9	45
Hipermovilidad mandibular	3	15
Limitación de la apertura	1	5
Desviación mandibular a la apertura	10	50
Anodoncia parcial	6	30
Disarmonía oclusal	5	15
Facetas de desgaste	14	70
Tinnitus	4	20
Mareos	1	5
Trastornos del sueño	10	50
Otalgia	2	10
Neuritis	16	80
Neuralgia	2	10
Parestesia	1	5
Parálisis facial	1	5

**Tabla 4.**Prueba de *ji cuadrada.* 

Variable	Prueba <i>ji cuadrada</i> Pearson
Hipertonicidad	0.578
Hipotonicidad	0.578
Contracción	0.574
Rigidez	0.434
Debilidad	0.587
Mialgia	0.045
Miositis	0.578
Dolor referido	0.247
Afección neurológica	0.396
Espasticidad	0.825
Banda tensa	0.244
Dolor de ATM	0.209

Los factores que se presentaron en los pacientes de este estudio fueron hábitos parafuncionales como bruxismo 95%, trastornos psicofisiológicos como estrés (55%), ansiedad (60%) y depresión (55%), los cuales se han encontrado comúnmente asociados al síndrome.

Las lesiones nerviosas que tuvieron los pacientes fueron neuritis (80%), neuralgia (10%), parestesia (5%) y parálisis facial (5%), considerando que fueron secundarias a la neurotoxicidad de los agentes de quimioterapia y que pueden ser causa del desarrollo de SDM. Sin embargo no se han publicado estudios al respecto.

El SDM muestra un cuadro clínico multivariado, dado que existe una diversidad entre los signos y síntomas que pueden presentarse. A nivel muscular la presencia de puntos gatillo, estuvo presente en el 100% de los pacientes, mialgia en un 95%, hipertonicidad 95%, cefalea 85%, presencia de una banda tensa y contracción 70%, siendo los signos y síntomas que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes del estudio.

A nivel articular el dolor (90%), chasquido (65%), desviación mandibular a la apertura (50%) y desplazamiento condilar (45%) fueron los que más frecuentes en el estudio, siendo estos indicativos de patología articular.

Los síntomas otológicos comúnmente se presentan, cuando existe alteración en la articulación temporomandibular, los que estuvieron presentes en nuestro estudio fueron tinnitus (20%), mareos y otalgia (5%).

La teoría que se propone para explicar la asociación de la neurotoxicidad con el SDM, es la siguiente, tras la administración de los agentes de quimioterapia se produce una lesión neurológica secundaria a la toxicidad de los mismos, este proceso lesivo produce una respuesta inflamatoria, que provoca la liberación de neuropéptidos y la aparición de células inflamatorias. Los neuropéptidos excitan las fibras nerviosas sensitivas y simpáticas y se producen metabolitos comprometidos en la inflamación, dolor y la toxicidad celular tales como potasio, serotonina, bradicinina histamina, cininas y prostaglandinas que sensibilizarían a los nociceptores locales y provocan espasmo muscular. El aumento sostenido de lo productos nocivos de desechos del metabolismo oxidativo contribuyen al inicio de la musculodistrofia. Si la longitud normal del músculo no se restablece, el dolor continúa, aunado a alteraciones posturales, conductuales y funcionales pueden alargar e incrementar el SMD.

El cáncer de mama (75%) fue el más comúnmente asociado con el SDM en este estudio.

El esquema de quimioterapia que se presentó con mayor frecuencia fue la combinación doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel con 25% (cinco pacientes).

En la mayoría de los casos el dolor es uno de los principales motivos de consulta. En este estudio, el dolor fue evaluado mediante la escala verbal numérica, cuyos datos obtenidos fueron con un mínimo de dolor de cuatro y un máximo de 10, la media fue de 6.95, con una desviación estándar de 1.701; la moda fue 6 y la mediana 6.5.

El tratamiento del SDM es multidisciplinario y multimodal, por lo que es importante trabajar en equipo para poder ofrecerle al paciente una mejor calidad de vida, y así asegurar una mejor respuesta al tratamiento. Dado que hay una gran variedad de tratamientos, es importante conocer la causa del padecimiento para incidir en dichos factores.

#### Conclusiones

La neurotoxicidad de los agentes de quimioterapia podría ser considerado como un factor etiológico del SDM, por lo que este estudio es la base para realizar futuros estudios, a fin de determinar los principales agentes de quimioterapia que desencadenan la presentación de este síndrome. De esta forma, se busca establecer medidas preventivas y terapéuticas eficaces, ya que este padecimiento afecta la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

#### REFERENCIAS

Tortora-Derrikson. Principios de anatomía y fisiología. 11ª edición. Argentina. Médica Panamericana. 2009. 101-102.

- Senra Varela. El cáncer. 1ª edición. España. Elsevier science. 2002. 15-23.
- González Baron M. Fundamentos de oncología médica. 1ª edición. Madrid. Interamericana McGraw Hill. 1989. 41-47.
- Hassan I, Mohamen FI, Shalaby FM, et al. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-flurouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. Int J Biol Sci 2009;5(5):466-473.
- Guo-Chang F, Zhou X, Wang X, et al. Hsp20 Interacting with Phosphorylated Akt Reduces Doxorubicin-Triggered Oxidative Stress and Cardiotoxicity. Circ Res 2008;103:1270-1279.
- Eikenberry S. A tumor cord model for Doxorubicin delivery and dose optimization in solid tumors. Theoretical Biology and Medical Modelling 2009;6:16.
- Zhu W, Soonpaa MH, Chen H, et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mTOR pathway. Circulation 2009;119(1):99-106.
- Chu E, DeVita V. Manual de quimioterapia antineoplásica para el medico 2002. Massachusetts. Jones and Bartlett Publishers. 2003. 154-158.
- Mycek M, Harvey Ř. Farmacología. 2a edición. Pennsylvania. Mc Gray Hill 2004 215-217
- Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 9<sup>a</sup> edición. México. Manual Moderno. 2005. 885-915.
- Balbi G, Visconti S, Monteverde A, et al. Liposomal doxorubicin: a phase II trial. Acta biomed 2007;78: 210-213.
- Cosan D, Basaran A, Veysi H, et al. The effect of doxorubicin on rats that received toxic and carcinogenic benzo(a)pyrene. Folia Histochem Cytobiol 2008:46(3):367–372.
- Vendramini V, Sasso-Cerri E, Miraglia S. Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. Reproductive Biology and Endocrinology 2010.8:3
- Wang J, Reijmers T, Chen L, et al. Systems toxicology study of doxorubicin on rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry based metabolomics. Metabolomics 2009;5:407-418.
- Ýeh YC, Liu TJ, Wang LC, et al. A standardized extract of Ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and p53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes. British Journal of Pharmacology 2009;156:48-61.
- Gallego Rubio, Montesinos JM, Losa FG, y cols. Estudio Fase II: doxorrubicina liposomal pegilada y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario avanzado platinoresistente. Oncología 2006;29(3):114-123.
- Rubin P. Oncología clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes. 8ª edición. Madrid. Elsevier Science. 2003. 2-29.
- Otto ES. Enfermería oncológica. 3ª edición. Barcelona. Mosby. 1999. 24-25
- 19. Bhaskar SN. Patología Bucal. 6ª edición. Argentina. El Ateneo. 1984. 504.
- Gonzalez FG. Efecto de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor miofascial masticatorio. Tesis doctoral. Universitat Rovira i Virgili, Departament de Ciéncies Médiques Básiques, Departament de Medicina i Cirugia. 2006, Feb 24. [consultado 2010, Ene 25]. Disponible en http://tdx.cat/handle/10803/8725
- 21. Oviedo AM, Ramblas MA, Ocampo AA. El trastorno craneomandibular no diagnosticado. Cir Ciruj 2001;69 (5):242-246.
- Díaz JF, Gouguet IP, Velázquez RB y cols. Síndrome de dolor miofascial de cabeza y cuello. I parte: caracterización clínica. Rev Cubana Estomatol 1996;33(1):21-25.
- Gómez AP, Martínez JS, Morillas P y cols. Tratamiento del Síndrome de Dolor Miofascial con Toxina Botulínica tipo A. Rev Soc Esp Dolor 2006:2:96–102
- Vázquez G, Solana G. Síndrome de dolor miofacial y puntos gatillo. Liberación miofascial. 1ª edición. España. Mandala. 1998. 48-51.
- Valmaseda E, Gay E. Patología de la articulación temporomandibular. ORL-DIPS 2002;29(2):55-70.
- Saime A, Deniz E, Birkan S. Comparison of injection methods in myofascial pain syndrome: a randomized controlled trial. Clin Rheumatol 2010;29:19– 23.
- Ketenci A, Basat H, Esmaeilzadeh S. The efficacy of topical thiocolchicoside (Muscoril®) in the treatment of acute cervical myofascial pain syndrome: a single-blind, randomized, prospective, phase IV clinical study. A RI 2009;21(3):95–103.
- Kenneth P, Kavita S, Romeo S, et al. Ultrasound-Guided Trigger Point Injections in the Cervicothoracic Musculature: A New and Unreported Technique Pain Physician 2008;11:885–889.
- Ferrante M, Bearn L, Rothrock R, et al. Evidence against Trigger Point Injection Technique for the treatment of Cervicothoracic Myofascial Pain with Botulinum Toxin Type A. Anesthesiology 2005;103:377–383.
- Dawson P. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de problemas oclusales. 1ª edición. Argentina. Mundi. 1977. 36-67.

- 31. Ruiz M, Nadador V, Fernández-Aleantud J y cols. Dolor de origen muscular: dolor miofascial y fibromialgia. Rev Soc Esp Dolor 2007;1:36-44.
- Calandre E, Hidalgo J, García JM, et al. Myofascial trigger points in cluster headache patients: a case series. Head & Face Medicine 2008;4:32–36.
- Minty R, Kelly L, Minty A. The occasional trigger point injection. Can J Rural Med 2007;12(4):241-244.
- Iwama H, Akama Y. The Superiority of Water-Diluted 0.25 to Neat 1% Lidocaine for Trigger-Point Injections in Myofascial Pain Syndrome: a Prospective, Randmized, Double-Blinded Trial. Anesth Analg 2000;91:408–409.
- 35. Martinez MM, Mambie MM. Perforación del disco de la articulación temporo-mandibular. Acta odontológica venezolana 1997;35(2):72-76.
- Consultado el 28 de diciembre de 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/ scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0034-75072007000300007&lng=es&n rm=iso&tlng=es
- Paredes F, Espinosa F. Síndrome Miofacial Doloroso. Revista Dolor Clínica y Terapia 2004;II(8):21-24.
- Cuevas E, Di Muccio K, Hernández P. Efectividad de las férulas blandas en pacientes con trastornos temporo-mandibulares. Acta odontológica venezolana 2005;43(1):25-30.

- Torres M, Clavería R, Fuentes G, et al. Uso de férula de descarga en una paciente con bruxismo. MEDISAN 2009;13(1). Disponible en http://www. bvs.sld.cu/revistas/san/vol13 1 09/san15109.htm
- Consultado el 28 de diciembre de 2011. Disponible en: http://bvs.sld.cu/ revistas/san/vol13\_1\_09/san15109.pdf
- Rammelsberg P, Le Resche L, Dworkin S, et al. Longitudinal Outcome of Temporomandibular Disorders: A 5-year Epidemiologic Study Of Muscle Disorders Defined By Research Diagnostic Criteria For Temporomandibular Disorders. J Orofacial pain 2003;17:9-20.
- 42. Kenneth PB, Bharat CP. Electromyographically Guided Trigger Point Injections in the Cervicothoracic Musculature of Obese Patients: A New and Unreported Technique. Pain Physician 2007;10:753–756.
- 43. Nazareno J, Ponich T, Gregor J. Long-term follw-up of trigger point injections for abdominal wall pain. Can J Gastroenterol 2005;19(9):561-565.
- Pereda AC, Jaeger JU, Carmona L. Revisión sistemática: ¿es recomendable el empleo de toxina botulínica como tratamiento del dolor en el síndrome miofascial?. Reumatol Clin. 2006;2(4):173–82.
- Consultado el 28 de diciembre de 2011. Disponible en: http://bvs.sld.cu/ revistas/san/vol10\_2\_06/san09206.pdf

# Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico

### Cancer initiation and progression: a biological system

Víctor Manuel Valdespino-Gómez, Víctor Edmundo Valdespino-Castillo.<sup>2</sup>

#### ▶ RESUMEN

El cáncer rompe las reglas básicas del comportamiento celular, mediante el cual los organismos multicelulares están regidos. Los productos de los oncogenes y genes supresores tumorales modifican diferentes vías de señalamientos intracelulares fisiológicas, alterando los programas de proliferación, diferenciación apoptosis, adhesión/movilidad, entre otros. En el cáncer como en otras complejas enfermedades, las alteraciones de las vías de señalamientos intracelulares de las células transformadas, se encuentran bajo el efecto de células del microambiente tisular o células localizadas a distancia, a través de señalamientos extracelulares. Los diferentes tipos de cáncer no corresponden a una sucesión fija de mutaciones específicas de varios genes, por el contrario diferentes productos de la expresión de genes son modificados por alteraciones genéticas, epigenéticas progresivas. Estas moléculas modificadas participan en diferentes rutas como componentes de redes moleculares de las vías intracelulares de señalamientos fisiológicas, y consecuentemente las transforman en vías de señalamiento oncogénicas, que finalmente conducen a la iniciación y progresión del cáncer, incluso en cánceres clínicamente idénticos. En esta

#### ▶ ABSTRACT

Cancer cells take no notice of basic environment human tissues. The products of oncogenes and tumor suppressor genes expression alter the physiological intracellular signaling pathways, and deregulating proliferation, differentiation, apoptosis, adhesion/mobility cell programs, etc. In cancer as other complex diseases, the intracellular signaling pathways modifications, are under the influence of several cells of the microenvironment tissue or located from a distance through extracellular signaling. Different cancer types are not a strictly deterministic gen-mutations disease; rather these genes products modified by genetic/epigenetic alterations. Then, these modify molecules participate in different routes as net-molecularly component of the physiological intracellular signaling pathways and transform it in oncogenic signaling pathways, and finally drive to the cancer initiation and progression, even clinically identical cancers. In this review, we describe the classical and the modern concepts to let a improvement of the cancer initiation and progression understanding as a biological system, as: oncogenes, tumor suppressor genes, driver and passenger genes, genomic, epigenomic and proteomic alterations, oncogenic signaling pathways, oncogenic phenotype, and tumor cells and microenvironment tissue cells interactions.

Correspondencia: Dr. Víctor M. Valdespino. Calle Andrés Molina Enríquez 361, Colonia Ampliación Sinatel, CP 09479, Delegación Iztapalapa, Ciudad de México. Teléfono: (55) 5674 3439. Correo electrónico: vvaldespinog@yahoo.com.mx

<sup>1</sup>Profesor e investigador. Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco de la Ciudad de México.

<sup>2</sup>Director médico. Unidad Médica de Atención Ambulatoria, Instituto Mexicano del Seguro Social, Campeche, Campeche, México.

revisión se describen los diferentes conceptos clásicos y modernos, que permiten aumentar el entendimiento de la iniciación y progresión del cáncer como un sistema biológico, entre ellos: oncogenes, genes supresores tumorales, genes conductores y pasajeros del proceso, las principales modificaciones genómicas, epigenómicas y proteómicas, las vías de señalamientos oncogénicos, los fenotipos oncogénicas y las relaciones entre las células tumorales y las células de su microambiente tisular.

Palabras clave: cáncer, iniciación, progresión, alteraciones genéticas, epigenéticas, proteómicas.

**Keywords:** cancer, initiation, progression, genetic/epigentic/proteomic alterations.

#### ▶ Introducción

Las células que constituyen un organismo eucarionte complejo funcionan como una sociedad o un ecosistema, se reproducen por división celular y se organizan en colaboración formando tejidos. La organización celular esta jerarquizada para mantener su supervivencia, de tal forma que las células germinales al diferenciarse en células somáticas preserven copias de sus propios genes. Para coordinar su comportamiento, las células mandan, reciben e interpretan una serie de señales extracelulares, que son órdenes de cómo deben comportarse en cuanto a permanecer latentes, crecer, dividirse, diferenciarse o morir, de acuerdo a las necesidades del organismo.<sup>1</sup>

El cáncer rompe las reglas básicas del comportamiento celular, mediante el cual los organismos multicelulares están regidos. Las células tumorales presentan defectos en los circuitos regulatorios que controlan la proliferación celular normal y su homeostasis. Las células cancerosas presentan dos principales características hereditarias: se reproducen sin ajustarse a las restricciones normales del crecimiento y división celular, e invaden y colonizan territorios normalmente destinados a otras células. Un tumor deriva de la división de una sola célula transformada por daño génico, el cual acumula y transmite a algunos de sus descendientes; el análisis molecular de los cromosomas en las células tumorales ha demostrado su origen clonal (por ejemplo, en leucemia mielocítica crónica, por la identificación del cromosoma filadelfía).<sup>2</sup>

El advenimiento de secuenciación genómica ha permitido el entendimiento del cáncer en términos de mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales. Los estudios de interferencia del RNA, han mostrado que la desregulación de diferentes productos génicos, contribuye al fenotipo tumoral celular. El producto de la expresión de un gen, puede identificarse como un componente de una vía de señalamientos y/o en la interacción con múltiples vías de señalamientos intracelulares de regulación transcripcional, metabólicas, programación funcional, entre otros. Asimismo, en el cáncer como otras complejas enfermedades, las alteraciones de las vías de señalamientos intracelulares de las células transformadas, se encuentran bajo el efecto de células del microambiente tisular o células localizadas a distancia, a través de señalamientos extracelulares. Los productos de los oncogenes y genes supresores tumorales modifican diferentes vías de señalamientos intracelulares fisiológicas, alterando los programas de proliferación, diferenciación y apoptosis, adhesión/movilidad, entre los más importantes.<sup>3</sup>

Actualmente, es evidente que el cáncer no es una enfermedad determinística, que solo depende de la sucesión fija de mutaciones específicas de varios genes. Al contrario, estos productos participan en diferentes rutas de las vías de señalamientos intracelulares fisiológicas, los cuales las convierten en vías oncogénicas que conducen a la iniciación y progresión del cáncer, incluso en cánceres clínicamente idénticos. El desarrollo final de un cáncer en un ser humano, está influenciado por otros múltiples factores que comprenden la respuesta inmunológica, la edad, la nutrición y el microambiente tisular. Los tumores pueden considerarse como una colección, que acumula alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales son influenciadas por las diferentes células vecinas, siendo el flujo de esta interacción en ambos sentidos. La inestabilidad genómica es una característica fundamental de las células cancerosas, sin embargo diferentes factores extrínsecos no-genéticos (epigenéticos), participan significativamente y agregan mayor complejidad al inicio, y a la progresión de la transformación maligna.<sup>3,4</sup>

#### > ALTERACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS

El desarrollo del cáncer en los individuos adultos depende de mutaciones somáticas, favorecidas en las personas quienes tienen defectos hereditarios en los genes de uno o algunos de los sistemas de reparación del DNA, o eventualmente presentan polimorfismos genéticos (no protectores) de enzimas involucradas en el metabolismo de sustancias o agentes carcinogénicos, provocando que sus células acumulen tasas elevadas de mutaciones. El desarrollo de los tumores avanza por un proceso análogo a la evolución darwiniana, en el cual la sucesión de cada cambio genético le confiere al siguiente, una ventaja en el crecimiento celular que conduce a la transformación progresiva de células normales a células cancerosas.<sup>5</sup> Uno de los problemas para entender el cáncer es identificar si las alteraciones genómicas en las células transformadas, son debidas a cambios genéticos (en la secuencia del DNA) o a cambios epigenéticos (cambios persistentes en la expresión génica, sin cambios en la secuencia del DNA, por medio de modificaciones en las histonas de los nucleosomas y en la metilación del DNA) (Tabla 1). La carcinogénesis está ligada a la mutagénesis (producción de un cambio en la secuencia del DNA), lo cual es evidente para los carcinógenos químicos (que provocan cambios en la secuencia de los nucleótidos), y para las radiaciones, como los rayos-X (que causan ruptura de los cromosomas, y translocaciones).

Una sola mutación no es suficiente para causar cáncer, un gran número de evidencias experimentales y estudios epidemiológicos, indican que el desarrollo del cáncer requiere de varias alteraciones genéticas.<sup>6,7</sup> Si una mutación fuera suficiente para desarrollar cáncer, la incidencia de los pacientes con cánceres no-hereditarios sería igual en cualquier edad, sin embargo como se ha demostrado la incidencia se relaciona directamente con la edad. Muchas de las mutaciones específicas relacionadas con el desarrollo del cáncer, han sido identificadas gradualmente en periodos de varios meses y años posteriores a la exposición, en individuos expuestos a agentes carcinogénicos. Esta información ha permitido al mismo tiempo, establecer diferentes estrategias de prevención primaria o secundaria en poblaciones con riesgos elevados, al desarrollo de algunos tipos de cáncer. Una vez establecida la carcinogénesis en una clona celular, algunas células de su progenie adquieren mutaciones adicionales o cambios epigenéticos, que les otorgan ventajas para sobrevivir, condición denominada progresión tumoral. La tasa de crecimiento de la población celular dentro de un tumor, depende de cuatro parámetros: tasa de mutación, número de células en proliferación, tasa de proliferación/apoptosis y tasa de adaptación a condiciones microambientales no adecuadas, para su supervivencia.<sup>8</sup>

Las células cancerosas adquieren una variedad de propiedades especiales en la carcinogénesis y en la progresión tumoral, una de las más importantes son las alteraciones en las vías de señalamientos intracelulares, capaces de ignorar las señales de su microambiente que normalmente mantienen a la proliferación celular bajo estricto control.8 Estos cambios incrementan la capacidad de que las células tumorales sobrevivan, crezcan v se dividan en el tejido original, y luego metastaticen (sobrevivan y proliferen en tejido diferente). Las células cancerosas no solamente ignoran las señales inhibitorias de crecimiento, sino que ellas continúan su crecimiento, en ausencia de las señales estimuladoras de crecimiento que normalmente requieren. La evolución del tumor no sólo depende de las células tumorales por sí mismas, sino también de las llamadas colectivamente células estromales, ubicadas en el microambiente tumoral.9

La mayoría de las células cancerosas son genéticamente inestables, acumulan cambios genéticos que puede afectar aun más, los sistemas de reparación o replicación del DNA, o los sistemas de mantenimiento en el número e integridad de los cromosomas, previamente dañados. Esta inestabilidad genética aumenta cuando coinciden o se producen cambios simultáneos, que alteran los controles epigenéticos. Como resultado de ello, las células cancerosas experimentan tasas diez a 20 veces mayores de alteraciones en los nucleótidos, que las células normales.<sup>2</sup> El crecimiento tumoral depende de defectos en el control de proliferación, muerte y diferenciación celular. En general, las células cancerosas evaden la senescencia replicativa por dos mecanismos: adquieren cambios genéticos/epigenéticos que eluden el control, para detener el ciclo celular en condiciones de telómero corto (por mutaciones que inactivan la vía de p53), o mantienen una alta actividad de telomerasa).<sup>10</sup>

#### > INICIACIÓN

El desarrollo del cáncer en un individuo requiere muchos pasos, cada uno provocados por múltiples factores (algunos dependientes de la constitución genética del individuo y otros dependientes del ambiente y de su estilo de vida), esta transformación es el resultado de cambios básicos en los señalamientos intracelulares que gobiernan

**Tabla 1.**Principales alteraciones genómicas y epigenómicas, identificadas en la transformación neoplásica celular

Alteraciones genómicas	Alteraciones epigenómicas
Mutaciones, inserciones, deleciones, etc.	En la metilación de los dinucleótidos CpG
Cambio en el número de copias: am- plificaciones, duplicaciones, pérdida de la heterocigosidad	En los patrones postraslacionales y composición de las histonas
Re-arreglos génicos	En los patrones de RNAs no- codificantes
Re-arreglos intra e intercromosó- micos	En el enrollamiento de la cromatina
Alteraciones en regiones no codificantes	En el posicionamiento de los nucleosomas
	En los patrones de complejos proteínicos que regulan la expresión génica
	En las concentraciones y afinidad de los factores de transcripción.

la proliferación y la sobrevivencia celulares. Se ha considerado que el 80% de los cánceres podrían ser evitables o por lo menos, ser pospuestos en su presentación, a través de evitar el tabaquismo, la exposición a radiaciones ultravioletas o a la inhalación de fibras de asbesto, lo cual disminuiría el desarrollo los cánceres broncogénico, de piel y mesotelioma. Diferentes estudios epidemiológicos, han demostrado que un mayor consumo de grasas animales y alcohol en la dieta, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer, mientras que el consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo.9 Como mencionamos, los carcinógenos incluyen varias sustancias químicas y varios tipos de radiaciones (las UV de la radiación solar y las ionizantes, como los rayos X, y partículas). Ejemplos de carcinógenos químicos, incluyen los hidrocarburos aromáticos y sus derivados como aminas aromáticas, nitrosaminas y agentes alquilantes. La evaluación del poder mutágeno de una sustancia, se puede valorar in vitro con la prueba de Ames. Pocos carcinógenos actúan directamente sobre el DNA, la mayoría lo hacen después de ser procesados metabólicamente en el hígado, por la citocromo p-450 oxidasa. No todas las sustancias que participan en el desarrollo del cáncer son carcinogénos directos o mutágenos (iniciadores del tumor), sino que funcionan como promotores del tumor, como los esteres del forbol (por ejemplo, el acetato del tetradecanoilforbol, el cual activa a la proteína cinasa C, que a su vez activa la vía

del fosfatidilinositol).<sup>11</sup> Uno de los efectos de las sustancias promotoras del tumor, es inducir la respuesta inflamatoria crónica local, que causa la secreción de factores de crecimiento y de proteasas, las cuales estimulan directa o indirectamente la división celular. En relación a lo anterior, algunas infecciones crónicas por virus, bacterias y parásitos funcionan como agentes promotores de tumores (lo cual sucede en el 15% de todos los cánceres humanos), particularmente algunos virus de DNA, como los papilomavirus (carcinoma cervicouterino), los virus de la hepatitis B y C (carcinoma hepático), el virus de Epstein-Barr (linfoma de Burkit) y algunos virus de RNA, como el virus 1 de la leucemia de células T, el virus del herpes humano-8 (HHV-8, sarcoma de Kaposi), la bacteria Helicobacter pylori (linfomas y probablemente carcinomas gástricos) y el parásito Schistoma haematobium. Algunos agentes químicos ambientales aceleran la tasa de desarrollo y progresión del cáncer, los cuales funcionan como iniciadores y promotores. No obstante, muchos factores que favorecen el desarrollo del cáncer quedan aún por identificar.9

#### ▶ GENES CRÍTICOS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

El cáncer es una de las principales causas de muerte de adultos en la población mundial, afectando aproximadamente a uno de cada tres individuos. Sin embargo, su desarrollo es una condición infrecuente, ya que a diferencia de otras enfermedades, en las que se requiere la modificación de una gran cantidad de células, el cáncer resulta de la proliferación/transformación incontrolada de una sola célula. El cáncer depende de la acumulación heredada de cambios genéticos/epigenéticos, que una célula transformada transmite a su progenie. Una de las razones primarias, por la cual muy escasas células se transforman en malignas, es que este proceso requiere de la acumulación de múltiples alteraciones genéticas/ epigenéticas, las cuales ocurren en el curso de muchas divisiones celulares sucesivas, y completarlas toma años. El modelo de la inducción de cáncer a partir alteraciones genéticas (hits) múltiples, ha sido demostrado a través de varias líneas de evidencias. Los tumores malignos más frecuentes (mama, colón, próstata, pulmón), que se originan en tejidos epiteliales (90%), muestran una elevada tasa de división celular. Las células de estos tejidos están constituidas por células madre epiteliales o stem cells (proporcionalmente son una minoría), células progenitoras y células diferenciadas. Las stem cells dada su larga vida y su ilimitado potencial de división celular, tienen la oportunidad de acumular las mutaciones que se requieren, para la transformación maligna.<sup>2</sup>

#### ▶ Progresión

Los cambios genéticos que ocurren durante la progresión tumoral se acompañan de cambios histológicos, inicialmente de cambios identificados como pre-cancerosos. Los genes relacionados al cáncer se han identificado principalmente por mutaciones, las cuales aumentan o disminuyen su función en las vías de señalamientos. Los proto-oncogenes (genes normales o wild-type) al mutar incrementan su función, se convierten en oncogenes. Los genes que han perdido su función en el proceso del desarrollo del cáncer, son llamados genes supresores tumorales (GST). La identificación de algunos oncogenes y GST hace 40 años, abrió la era de la epidemiología molecular del cáncer. Los oncogenes codifican proteínas que promueven la pérdida del control del crecimiento, aceleran la proliferación, conducen a inestabilidad génica, evaden la apoptosis y promueven las metástasis. Los mutaciones de los oncogenes y GST tienen efectos finales similares en aumentar la proliferación y sobrevida celulares, y en promover el desarrollo del tumor.8 Los oncogenes son genéticamente dominantes, ya que una sola copia de un gen provoca que la célula exprese el fenotipo alterado. En contraste, la mutación en una copia del GST no modifica el fenotipo, su efecto es recesivo, a menudo se requiere de la mutación de las dos copias del gen para modificar su fenotipo. La mayoría de los tumores contienen alteraciones tanto en GST como en oncogenes (junto con mutaciones en otros genes adicionales como los que codifican moléculas de adhesión celular, proteasas extracelulares, entre otros). Muchos de los oncogenes conocidos, derivados de los proto-oncogenes, juegan papeles muy importantes en la transmisión de señales del proceso de crecimiento celular viajando desde el microambiente extracelular hasta el DNA, otros oncogenes o las mutaciones en GST causan producción inapropiada de factores de transcripción que pueden conducir a la transformación, ejemplos de ellos son MYC, RB, JUN y FOS (estos dos últimos se asocian a AP1 y se unen a secuencias promotoras y facilitadoras -enhancersde muchos genes). Otros oncogenes codifican factores de crecimiento o sus receptores (PDGF, EGF, EGFR), proteínas G (KRas), proteína-cinasas citoplasmáticas (RAF, SRC) o productos que afectan la apoptosis (BCL-2), entre otros. 11,12

Diferentes estudios experimentales, que emplean la transfección de oncogenes a células normales, permitieron identificar algunos oncogenes como RAS, ya que las colonias transfectadas mostraron propiedades de las células cancerosas (como falta de inhibición de su crecimiento por contacto). Este fragmento de DNA fue aislado y secuenciado, demostrando la versión mutada

del proto-oncogen *Ras*. La secuencia de *Ras* humano fue muy parecida al gen *SRC* de los ratones. La proteína *Ras* es una GTPasa que participa en la transmisión de las señales de los receptores de superficie celular al interior, su mutación forma un proteína hiperactiva que mantiene la transmisión de la señal aun cuando el GTP sea hidrolizado a GDP,<sup>13</sup> el proto-oncogen *Ras* se ha identificado en gran cantidad de tumores.

Los GST codifican proteínas que generalmente inhiben la proliferación celular, mantienen la diferenciación celular, facilitan la adhesión celular, permiten la reparación del DNA, sostienen la forma y la inhibición de crecimiento por contacto celular. La pérdida de su función bloquea éstas regulaciones y contribuyen al desarrollo de muchos cánceres. Los principales GST codifican proteínas intracelulares, que inhiben la progresión del ciclo celular (por ejemplo p16, p53), receptores o tranductores de señales que inhiben la proliferación (receptor Patched), proteínas que detienen el ciclo celular en caso de daño del DNA (por ejemplo p53), proteínas que promueven la apoptosis, y enzimas que participan en la reparación del DNA. Los GST fueron identificados en modelos de síndromes de canceres hereditarios, el primer GST identificado fue el gen RB, en el tumor retinoblastoma. Los pacientes afectados por retinoblastoma presentan deleción de una banda en el cromosoma, usando como referencia esta deleción, fue posible la clonación y secuenciación en este sitio del gen RB. Más tarde, se descubrió que quienes sufren de esta forma hereditaria de enfermedad, presentaban deleción o pérdida de la función por mutación de una copia del gen RB (primer hit), en cada una de sus células somáticas, pero para desarrollar la enfermedad se requiere la inactivación de la otra copia del gen RB (segundo hit). Las bases genéticas del retinoblastoma fueron aclaradas por Alfred Knudson en 1971. Más adelante, otros GST fueron identificados comparando los genomas de las células tumorales con los de las células no-tumorales, del mismo paciente. La primera copia de los GST puede ser inactivada por mecanismos genéticos (deleción, mutación, pérdida de la heterocigosidad), y la segunda copia es comúnmente eliminada por cambios genéticos menos específicos (alteraciones en la segregación del cromosoma, en la recombinación mitótica, haploinsuficiencia, entre otros), o por cambios epigenéticos que lo inactivan permanente e irreversiblemente. 14,15 Su pérdida o inactivación es una frecuente característica de muchos cánceres esporádicos. La predisposición hereditaria al cáncer de colon y mama es asociada a mutaciones heredadas de los GST APC y BRCA-1 respectivamente, un alelo del gen se encuentra dañado, y el individuo se mantiene heterocigoto a la mutación, pero si se produjera

otra pérdida o inactivación del otro alelo normal en la célula somática, se denomina pérdida de la heterocigosidad (LOH), lo cual favorecería la tumorigénesis.<sup>13</sup>

Existen diferentes mecanismos por los cuales los proto-oncogenes son convertidos a oncogenes: 1) una pequeña mutación o deleción del gen, puede producir una proteína hiperactiva, o la modificación del promotor conduce a la sobreproducción de ella, 2) la amplificación del gen conduce a la sobreproducción de la proteína (77 genes reportados), y 3) una reubicación del gen por recolocación cromosomal (el gen cerca de una secuencia reguladora o fusionado con otro gen con transcripción activa). En general, diferentes oncogenes responden a los diferentes carcinógenos, generándose anormalidades específicas.

Aun con el uso de metodologías de exploración molecular de alta tecnología en la identificación de oncogenes, como la hibridación genómica comparativa, los microarreglos de DNA y ensayos de interferencia con microRNA, se estima que un número importante de oncogenes y GST candidatos, quedan aún por ser identificados.

Si el objetivo es entender cómo las células tumorales funcionan en el contexto molecular, es necesario saber cómo las proteínas codificadas por los oncogenes y GST, participan en las diferentes vías bioquímicas de regulación. 11,13 Esto se ha determinado, gracias a muchos estudios realizados en el desarrollo embrionario y al uso de modelos de ratones modificados con ingeniería genética. La mayoría de los mecanismos de señalamientos moleculares, que funcionan en un cuerpo adulto para mantener la homeostasis, operan el desarrollo embrionario, los cuales dependen de la comunicación célula-célula, y de la regulación del crecimiento, proliferación, diferenciación, muerte, movimiento y adhesión celular. Para estudiar, cómo las diferentes mutaciones de los genes críticos del cáncer afectan los tejidos en un organismo, diversos experimentos en los ratones transgénicos, knockout y knockdown han sido utilizados. Típicamente un ratón transgénico que expresa los oncogenes MYC o Ras, muestran aumento de proliferación celular, y sus células pueden desarrollar tumores. La probabilidad de tumorigénesis se eleva, cuando en modelos genéticamente modificados se expresan dos o más oncogenes. Algo similar sucede cuando dos o más GST son eliminados en ratones knockouts, o cuando se combina la expresión de oncogenes con la supresión de GST.

Las mutaciones o alteraciones epigenéticas de los oncogenes y los GST, corresponden a los "genes conductores" de la carcinogénesis y de la progresión tumoral, 16,17 sin embargo en la transformación celular, muchos otros

genes sufren alteraciones genéticas que no afectan directamente la carcinogénesis, los cuales han sido llamados "genes pasajeros", que han son modificados secundariamente al proceso de la transformación.

Muchos de los mapas de las principales vías de señalamientos intracelulares, fueron identificados al estudiar los mecanismos de la formación tumoral. 13,18-20 Una gran cantidad de proteínas codificadas por proto-oncogenes v GST, incluyen ejemplos de cada uno de los tipos de proteínas involucrados en los señalamientos celulares. Las mutaciones en estos genes alteran los componentes moleculares de modo que crean señales proliferativas aun cuando las células no las requieran, conduciendo al crecimiento celular, replicación del DNA y división celular inapropiada. No es sorprendente que las mutaciones de los genes, que afectan directamente el control central del ciclo celular, se encuentren en muchos cánceres. Las proteínas codificadas tanto por oncogenes y GST, actúan a menudo dentro de una o varias vías de señalamientos. Las vías de señalamientos de los principales procesos celulares oncogénicos, fueron propuestas en un mapa integral por Hanahan y Weinbeg en el 2000.8

En la última década se ha demostrado que diferentes microRNAs participan en la regulación fisiológica, y eventualmente en la carcinogénesis y progresión tumoral, su principal forma de regular es por inhibición de la expresión del mRNA de los GST (actúan como oncogenes), como en la leucemia linfocítica crónica y en algunos linfomas. <sup>21</sup>

Cada una de las diferentes biomarcas fenotípicas de los tumores, implica una o varias vías moleculares oncogénicas (modificación de su correspondiente vía molecular fisiológica), de acuerdo a las etapas de carcinogénesis y progresión del tumor. 10,13 Muchas de las vías se encuentran entrelazadas, y de igual forma varios oncogenes y GST participan en ellas, así por ejemplo la vía de la proliferación celular se enlaza con la vía del crecimiento celular (que involucra el metabolismo anabólico), y ambas comparten los señalamientos de la vía PI3kinasa/ Akt. De manera similar, la vía de proliferación celular se encuentra estrechamente relacionada con la vía de la apoptosis, y con las que gobiernan la respuesta al daño del DNA, de esta manera cuando una célula tumoral presenta mutaciones del gen p53, es capaz de sobrevivir y proliferar aun cuando el DNA se encuentre dañado.

#### > CARCINOGÉNESIS EN EL CÁNCER COLORRECTAL

Uno de los principales modelos para entender y estudiar la carcinogénesis, ha sido el cáncer colorrectal (CRC), basados en estudios en humanos y en animales experimentales. <sup>20</sup> Los estudios en CRC demostraron las

evidencias de la participación de múltiples alteraciones genéticas (hits) en su oncogénesis, debidas a la exposición de carcinógenos colónicos (nitratos, tabaco, alcohol, entre otros). La progresión macroscópica del CRC fue explorada in vivo, mediante el uso de la colonoscopia, lo cual permite obtener material tumoral para el estudio molecular. El modelo de carcinogénesis fue basado tanto en estudios de CRC esporádico, como en CRC hereditario, lográndose asociar los datos micro/macroscópicos con los cambios en genes específicos. El CRC se inicia en el epitelio del colon y recto, donde normalmente estas regiones son renovadas, la capa del epitelio es remplazada completamente en una semana a partir de las stem cells localizadas en las criptas intestinales (señalamientos de organización y control de la proliferación celular). Las mutaciones de la vía Wnt y de los genes que regulan la beta-catenina nuclear, son los mecanismos más importantes que alteran el control de la proliferación celular de las stem cell intestinales (ISC), si estas son sobreactivadas, se puede iniciar la carcinogénesis. Algunos modelos proponen que el incremento de de las ISC, se debe al aumento de expresión de los genes blancos de la vía Wnt (c-MYC, c-JUN, ciclina D) junto con los de la vía Notch, que regulan el switch para que las ISC produzcan mayor cantidad de células progenitoras.<sup>22</sup>

El CRC es un tumor frecuente en las poblaciones occidentales, 75% de los casos se presentan en forma esporádica (adultos sin predisposición hereditaria), y en 25% con antecedente de familiar de poliposis familiar o CRC hereditario sin poliposis (HNPCC), o eventualmente en pacientes con colitis de Crohn. La exploración del CRC como tamizaje mediante colonoscopia, identifica lesiones pre cancerosas, pequeños tumores benignos, llamados adenoma o pólipos (los cuales se incrementan después de la exposición al carcinógeno), particularmente un tipo de ellos, los pólipos adenomatosos (o adenomas) son precursores del CRC, y la progresión a la transformación es lenta y tarda cerca de diez años. Si durante ese periodo, los pólipos son resecados a través de la colonoscopia, la incidencia de desarrollar CRC baja a menos de una cuarta parte. El estudio histopatológico de los pólipos menores de un cm de diámetro, muestran un epitelio casi normal (mínimas áreas de displasia en diferentes grados). Los pólipos mayores muestran células indiferenciadas, algunas áreas con células relativamente normales alternadas con otras áreas con células cancerosas y/o alteraciones tisulares (mutaciones en K-RAS, inactivación de APC, p53 y DCC). En etapas más tardías de la enfermedad, las células cancerosas se vuelven invasivas, rompen la membrana basal, se diseminan a través de las capas musculares, y finalmente metastatizan por vía linfática a los ganglios linfáticos y por vía sanguínea a otros órganos distantes.

La carcinogénesis del CRC puede desarrollarse a través de cuatro mecanismos:<sup>20</sup> la secuencia adenoma-carcinoma, la forma "de novo", la del tipo HNPCC, y la del tipo asociada a la colitis. Una serie de lesiones genéticas, son comunes en todos los mecanismos de carcinogénesis en el CRC, y de ellas destacan las mutaciones del proto-oncogen K-Ras (frecuentemente en el exón 12), y la de los GST p53, APC y DCC (gen frecuentemente deletado en CRC), los dos últimos frecuentemente por LOH. El p53 detiene el ciclo celular induciendo a p21 (proteína que detiene el ciclo celular inducido por daño del DNA-GADD45). Otros más han sido detectados en menor número de CRC, entre los ellos se encuentran las mutaciones de beta-catenina, TGFR-II, Smad4 y MLH1, junto con otros genes de reparación del DNA. El 40% de los CRC esporádicos cursan con mutaciones puntuales de K-Ras, y cerca de 60% cursan con mutaciones o deleciones de p53.23

El CRC hereditario familiar es poco frecuente y se presenta en familias con el Síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar Coli, en quienes se desarrollan cientos a miles de pólipos, en los cuales se ha identificado la deleción o inactivación de una copia del gen APC. Mientras que en el 80% de los CRC esporádico, la otra copia es inactivada por mutaciones adquiridas en el transcurso de la vida (condición similar a lo que ocurre con RB en los pacientes con retinoblastoma). La proteína APC participa en el componente inhibitorio de la vía de señalamiento Wnt, mediante su unión y degradación de beta-catenina, lo cual impide su migración al núcleo, donde normalmente actúa como un regulador transcripcional, para mantener en estado activo a las stem cell de las criptas intestinales. La proteína APC no solo interactúa con la beta-catenina, sino que funciona en la construcción del huso mitótico por microtúbulos, la pérdida de su función favorece diferentes anormalidades cromosómicas.

Algunas familias con CRC hereditarios con poliposis, como las familias con HNPCC, cursan con mínimas anormalidades cromosómicas, pero debido a que presentan mutaciones en los diferentes genes del sistema de reparación de daño del DNA como hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH6, les provocan inestabilidad genética en secuencias repetitivas cortas de DNA o microsatélites (cambios en la longitud y frecuencia de repeticiones de nucleótidos/dinucleótidos: AAAA... CACACA...).<sup>20</sup>

Fearon y Vogelstein en 1990 propusieron un modelo molecular de la carcinogénesis y la progresión tumoral del CRC, basado en la acumulación secuencial de eventos genéticos que se asocian a la transición de adenomas a carcinomas: Epitelio normalàHiperplasia del epitelio

(pérdida de APC)àAdenoma temprano (mutación de K-Ras) à Adenoma intermedio (pérdida de DCC) à Adenoma tardío (pérdida de Smad4 y otros GST)à Carcinoma (pérdida de p53)à Invasión y metástasis (activación de otros oncogenes y desactivación de otros GST).

Así los pasos de la carcinogénesis del CRC, sugieren una mutación inicial en los genes de reparación del DNA, y le siguen las alteraciones en los genes que regulan la proliferación celular (lesiones génicas y epigenéticas). Las alteraciones fenotípicas tumorales, logradas en este orden por las mutaciones de estos genes específicos, pueden ser logradas por otras diferentes combinaciones de otros oncogenes y GST.<sup>20,22</sup> Globalmente, cada tipo de cáncer cursa con patrones parecidos de alteraciones génicas y epigenéticas acumulables y progresivas, pero cada cáncer en particular a pesar de pertenecer al mismo tipo, presenta un patrón individualizado de lesiones genéticas y epigenéticas. 10,23

### ▶ Conclusiones

La iniciación y progresión del cáncer es un complejo sistema biológico, donde participan alteraciones genéticas, epigenéticas y proteómicas, que conducen al desarrollo de un fenotipo celular tumoral. Cada tipo de cáncer cursa con alteraciones globalmente parecidas, cada individuo con un mismo tipo de cáncer, cursa con alteraciones particularmente específicas.

### REFERENCIAS

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 5th ed. New York. Garland Science. 2008. 1-1268.

- Bronchud MH, Foote MA, Giaccone G, et al. Principles of molecular oncology. 3th ed. New Jersey. Humana Press Inc. 2008. 1-398.
- Kreeger PK, Lauffenburger DA. Cancer systems biology: a network modelling perspective. Carcinogenesis 2010;31:2-8.
- Michor F, Liphardt J, Ferran M, et al. What does physics have to do with cancer?. Nat Rev Cancer 2011;11:657-670.
- Viet CT, Schmidt BL. Understanding oral cancer in the genome era. Head Neck 2010:32:1246-1268.
- Song Y, Samulski TD, Van Dyke TA. Cancer: a conceptual framework. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 3-12.
- Ruiz-Godoy EL. Biología molecular en cáncer. Clínicas Oncológicas de Iberoamérica 2008;2:1-246.
- Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57-70.
- Bertos NR, Park M. Tumours and their microenvironments. In: Cancer Systems Biology, London, CRC Press, 2010, 261-281.
- Valdespino GV, Valdespino CV. Alteraciones celulares y moleculares no clásicas en el desarrollo del cáncer. Gac Med Mex 2010;146:185-198
- Guarino M. Src signaling in cancer invasion. J Cell Physiol 2010;223:14-26.
   Provenzano PP, Keely P. The role of focal adhesión kinase in tumor initation and progression. Cell Adh Migr 2009;3:347-350.
- 13. Ali MA, Sjoblom T. Molecular pathways in tumor proggression: from discovery to functional understanding. Mol BioSyst 2009;5:902-908
- 14. Lopez J, Percharde M, Coley HM, et al. The contex and potencial of epigenetics in oncology. Br J Cancer 2009;100:571-577
- Valdespino V, Valdespino CP. Mecanismos epigenéticos celulares y las alteraciones en cáncer. GAMO 2008;7:80-92.
- 16. Haber DA, Settleman J. Cancer: drivers and passangers. Nature 2007;446:145-146.
- Jaramillo ML, Tibiche C. Cancer genomics to cancer biology. In: Cancer Systems Biology. London. CRC Press. 2010. 215-232.
- Jaysheree RS, Sreenivas A, Tessy M, et al. Cell intrinsic & exttrinsic factors in cervical carcinogenesis. Indian J Med Res 2009;130:286-295
- Caino MC, Meshki J, Kasanietz MG. Hallmarks for senescence in carcinogenesis: novel signaling players. Apoptosis 2009;14:392-408.
- Tanaka T. Colorectal carcinogénesis: Review of human and experimental animal studies. J Carcinogenesis 2009;8:1-17.
- Shreenivasaiah PK, Kim DH, Wang E. MicroRNA regulation of networks of normal and cancer cells. In: Cancer Systems Biology. London. CRC
- 22. Fearon ER, Bommer GT. Molecular biology of colorectal cancer. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia. Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins. 2008. 1218-1231.
- Santarius T, Shipley J, Brewer D, et al. A census of amplified and overexpressed human cancer genes. Nat Rev Cancer 2010;10:59-65.

# Uso de bacterias y sus productos en la terapia del cáncer

## Use of bacteria and their products in cancer therapy

Mónica L. Pineda-Castellanos, Ma. Eugenia Núñez-Valdez.<sup>2</sup>

### ▶ RESUMEN

La terapia del cáncer se enfrenta a retos muy importantes en la actualidad, particularmente en términos de especificidad. Se ha planteado que la terapia ideal sería aquella capaz de erradicar las células tumorales selectivamente, con una toxicidad limitada hacia los tejidos normales. Aunado a lo anterior, el desarrollo de resistencia a las terapias convencionales contra el cáncer, ha generado la búsqueda de agentes que permitan enfrentar estos desafíos. Dentro de las nuevas estrategias planteadas surge el uso de las bacterias y sus productos como posibles agentes antitumorales, ya sea que proporcionen efectos tumoricidas directos, o bien que actúen como vehículos de liberación de las moléculas tumoricidas.

Ciertas especies bacterianas patógenas y no patógenas son capaces de multiplicarse de forma preferente en tumores e inhibir su crecimiento. Asimismo, esta especificidad por los tejidos tumorales, permite que estas bacterias y sus esporas sean utilizadas como vectores ideales para la liberación de proteínas terapéuticas hacia los tumores. Las toxinas bacterianas también se han convertido en una estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer. En este artículo se examinan los trabajos más recientes del uso de las bacterias y sus productos en la terapia del cáncer.

### ▶ ABSTRACT

Cancer therapy faces significant challenges, particularly in terms of specificity. It has been suggested that the ideal therapy would be able to selectively eradicate tumor cells, with limited toxicity to normal tissues. In addition, the development of resistance to conventional cancer therapies has led to the search for agents capable of addressing these challenges. Among the new proposed strategies there is the use of bacteria and their products as potential antitumor agents, either to provide direct tumoricidal effects or to deliver tumoricidal molecules.

Certain pathogenic and non-pathogenic bacterial species are capable of multiplying selectively in tumors and inhibit their growth. Furthermore, this specificity of tumor tissues allows these bacteria and their spores to be used as ideal vectors for delivering therapeutic proteins to tumors. In addition, bacterial toxins have emerged as a promising cancer treatment strategy. In this review, it is examined the most recent research works on the use of bacteria and their products in cancer therapy.

**Keywords:** Bacteria, bacterial toxins, cancer therapy.

1Estudiante de Doctorado, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México. 2Investigador Asociado C. T. C., Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México. Correspondencia: Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Colonia Chamilpa, CP 62209, Cuernavaca, Morelos, México. Teléfono y fax: 52 777 329 7020. Correo electrónico: eugenia@uaem.mx

Palabras clave: Bacteria, toxinas bacterianas, terapia del cáncer.

### ▶ Introducción

En la actualidad el cáncer es una de las causas más importantes de mortalidad en el ser humano, debido a ello desde hace varias décadas se ha iniciado una búsqueda de nuevas opciones para su tratamiento.

Dentro de estos tratamientos ha surgido el concepto de la terapia oncolítica bacteriana, el cual se ha comprobado en numerosos estudios tanto experimentales como clínicos. <sup>1-3</sup> La siguiente revisión, proporciona información acerca de los estudios más destacados sobre el uso de las bacterias y sus productos en la terapia del cáncer.

### ▶ GENERALIDADES

El cáncer se ha definido como un conjunto de enfermedades con diferente etiología, pronóstico y tratamiento, caracterizadas por el excesivo y descontrolado crecimiento celular, que invade y daña tejidos, provocando la muerte del organismo. La falta de control de la proliferación celular es el resultado de múltiples alteraciones en el ADN (Ácido Desoxirribonucleico) de las células, las cuales resultan en mutaciones en los genes que codifican para proteínas reguladoras de este proceso.<sup>4</sup>

Dado que los tumores están constituidos por células que alteran su división porque tienen descontrolado el ciclo celular o bien, debido a que son resistentes a estímulos fisiológicos que inducen muerte, con lo cual también se acumulan células formando una masa tumoral, se han realizado innumerables investigaciones que han conducido al desarrollo de tratamientos para combatir el cáncer.

Un tratamiento propuesto es el sistémico, en el cual se pueden utilizar dos estrategias terapéuticas diferentes: una es provocar citotoxicidad, o inducción de la muerte de las células de la masa tumoral; la otra, es provocar citostasis induciendo la diferenciación celular y frenando con ello el ciclo celular de las células cancerosas. Ambas estrategias terapéuticas provocan efectos deseados sobre el tumor, ya sea su recesión o su estabilización, evitando así su crecimiento.<sup>5</sup>

Las terapias convencionales para el tratamiento del cáncer, consisten en la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, las cuales han resultado eficaces en el tratamiento de muchos pacientes. No obstante, existen varios casos de pacientes para los cuales dichas terapias han sido ineficaces o bien, han generado resistencia hacia los fármacos utilizados.<sup>6</sup> Debido a ello en las últimas décadas se ha realizado una búsqueda de agentes terapéuticos que permitan la mejora, complemento o sustitución de los métodos convencionales.

Una de las razones de la falta de eficacia de las terapias convencionales, en especial para tumores sólidos, es la presencia de áreas hipóxicas que son resistentes a las intervenciones mencionadas. Sin embargo, esta limitación puede ser explotada para mejorar la orientación hacia los tumores, mediante el uso de bacterias anaerobias obligadas o facultativas, que puedan multiplicarse preferentemente en dichas áreas hipóxicas facultativas.<sup>7</sup> Para ello se han propuesto diferentes géneros bacterianos con estas características, que se acumulan específicamente en los tumores, entre ellos se encuentran *Clostridium*, <sup>8,9</sup> *Salmonella*, <sup>1-3,10-12</sup> *Bifidobacterium*<sup>13-16</sup> y *Escherichia*. <sup>12,15-17</sup>

### ▶ Uso de Bacterias en la Terapia del Cáncer

Las terapias bacterianas poseen numerosos mecanismos únicos para el tratamiento del cáncer. Dichos microorganismos ofrecen muchas ventajas, incluyendo citotoxicidad natural, motilidad y quimiotaxis. Es importante también, la presencia de un genoma relativamente grande para manipular su orientación específica hacia los tumores, lo que les permite penetrar en el tejido de forma activa, además de que son de fácil detección. Durante la última década, se ha demostrado que Salmonella, Clostridium, Bifidobacterium y Escherichia coli y otros géneros, tienen control sobre el crecimiento tumoral y promueven la supervivencia en modelos animales. 15,16

Dentro de las terapias diseñadas para tratar enfermedades neoplásicas, que tienen como objetivo la destrucción de las células blanco y en las cuales el uso de bacterias podría tener un papel importante, se encuentran las siguientes estrategias terapéuticas divididas en tres grupos: 1) terapias tendientes a potenciar la acción del sistema inmune (mediante expresión de citoquinas o quimiocinas en el tejido tumoral, o mediante la expresión de receptores antigénicos en células del sistema inmune, entre otras), 2) terapias con genes tóxicos (que producen un efecto citotóxico directo en las células tumorales) y 3) terapias con genes suicidas (que permiten la activación enzimática de prodrogas en metabolitos citotóxicos). 16,18

A continuación se abordarán algunos estudios acerca del uso de la bacteria viva completa, atenuada o modificada genéticamente, bacterias como vectores de transporte de agentes tumoricidas y de enzimas bacterianas, y bacterias como fuente de toxinas y agentes inmunoterapéuticos.<sup>6</sup>

### ▶ BACTERIAS COMO AGENTES TUMORICIDAS

El uso de bacterias vivas no patógenas, atenuadas o genéticamente modificadas, ha comenzado a emerger como un agente antitumoral potencial, ya sea para proporcionar efectos directos tumoricidas o para liberación de moléculas tumoricidas.

Una de las principales ventajas de las terapias bacterianas para el cáncer, es su capacidad para dirigirse específicamente a los tumores. Dicha capacidad obedece a las condiciones intrínsecas encontradas dentro de los mismos, como son bajas concentraciones de oxígeno, circulación deteriorada y necrosis. Los mecanismos de acumulación de las bacterias en los tumores difieren dependiendo de su capacidad de tolerancia al oxígeno. Las bacterias anaerobias obligadas (por ejemplo, Clostridium y Bifidobacterium) no pueden sobrevivir en presencia de oxígeno, por lo que al invectar las esporas bacterianas sólo pueden germinar en las regiones anóxicas de los tumores. En el caso de las bacterias anaerobias facultativas como son Salmonella y Escherichia, usan un conjunto de mecanismos más complejos para la orientación hacia los tumores: la bacteria es atrapada en el tumor debido a la vasculatura caótica característica de los mismos, la bacteria presenta un crecimiento desmesurado dentro de los tumores tras la inflamación, la bacteria puede presentar quimiotaxis hacia los compuestos producidos por los tumores, y puede tener un crecimiento preferencial en microambientes específicos del tumor.<sup>16</sup>

Uno de los géneros bacterianos con los que se han realizado diversos estudios es *Salmonella*. Este tipo de bacterias puede crecer tanto en condiciones aerobias como anaerobias, y es capaz de colonizar tumores pequeños y grandes. Se ha demostrado que una cepa derivada de *S. typhimurium*, tiene la capacidad de inhibir la metástasis de melanoma conduciendo a una reducción sustancial en el tamaño y número de micrometástasis. La cepa mencionada presenta supresión de dos de sus genes (*msbB* y *purl*), obteniendo así total atenuación (para impedir un shock tóxico en los animales inoculados) y dependencia de fuentes externas de purina y otras mutaciones

auxotróficas para sobrevivir. Esta dependencia deja indefensa a la bacteria lo que la hace incapaz de replicarse en tejidos normales como el hígado o el bazo<sup>10</sup>.Se han realizado experimentos tanto in vivo como in vitro, inoculando la cepa S. typhimurium A1 modificada con auxotrofias para leucina y arginina, con la expresión de una proteína verde fluorescente (GFP). La bacteria fue introducida intravenosa e intratumoralmente en ratones, fue capaz de invadir v replicarse intracelularmente en diversas células cancerosas, provocando la erradicación completa del tumor al día 20 después de la inoculación. En estudios más recientes se observó la erradicación total del tumor al día 7.2,3 Por otra parte, se realizó un reaislado de la cepa, nombrada S. typhimurium A1-R, la cual permitió erradicar completamente la metástasis cancerosa inducida en ratones con las líneas XPA-1 (cáncer pancreático humano), HT-1080 (fibrosarcoma humano) y PC-3 (cáncer de próstata humano). Este tipo de cáncer se caracteriza por crecer en regiones necróticas tumorales, por lo que se pudieron erradicar los tumores sin necesidad de complementar con quimioterapia o algún otro agente citotóxico, además de que no presentó efectos adversos.<sup>2,11</sup>

Los ensayos que emplean especies del género *Clostridium*, productoras de esporas, se basan principalmente en la actividad oncolítica natural de la bacteria, para lograr respuestas terapéuticas en el tumor. No obstante, en algunos estudios se ha observado que después de la administración, las esporas germinan dentro de los tumores, matando las células cancerosas. Se han demostrado efectos oncolíticos significativos en estudios pre-clínicos.<sup>8</sup> A pesar de los éxitos preclínicos obtenidos con *Clostridium* y *Salmonella*, la eficacia terapéutica no siempre se ha podido adaptar en estudios humanos. Con *Clostridium*, a pesar de que existe evidencia de oncólisis en ensayos humanos, la tasa de recurrencia del tumor no disminuyó después del tratamiento.<sup>9</sup>

Las investigaciones en este campo han ido creciendo y nuevas cepas de bacterias han sido investigadas como agentes anticancerosos: *Salmonella choleraesuis*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*, e incluso, *Escherichia coli*, todas han mostrado que pueden replicarse dentro de los tumores.<sup>12</sup>

### ▶ BACTERIAS COMO VECTORES PARA TERAPIA GÉNICA

Como resultado de la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer, y con el advenimiento de la Biología Molecular, la terapia génica se ha ido desarrollando durante las últimas dos décadas, específicamente diseñando genes terapéuticos que puedan tratar el cáncer usando sistemas de vectores. Para ello, se han evaluado una variedad de genes y vehículos de liberación,

obteniendo progresos significativos realizados con diversas modalidades de terapia génica en pruebas clínicas. Sin embargo, la carencia de un sistema ideal de liberación de genes, representa un mayor obstáculo para implementar con éxito dicha terapia a nivel clínico. Para eliminar dicho obstáculo, se ha propuesto el uso potencial de la terapia combinada, estrategia que en la actualidad es objeto de estudio intensivo, incluyendo la asociación entre la citotoxicidad clásica y el uso de los genes que codifican para las proteínas citotóxicas, que mejoren la actividad antitumoral.

Se vislumbra que al producir la proteína de interés específicamente en el microambiente del tumor, los vectores bacterianos pueden proporcionar una terapia adyuvante de gran alcance para los diferentes tratamientos de cáncer. Por lo tanto, las bacterias sirven como vectores o vehículos para la liberación preferencial de los agentes anticancerígenos, péptidos citotóxicos, proteínas terapéuticas o pro-fármacos convertidos enzimáticamente en los tumores sólidos.

Los vectores bacterianos pueden mediar la expresión de los agentes, que son citotóxicos para la célula huésped. Maciag y colaboradores<sup>19</sup> reportaron el primer ensayo clínico, utilizando bacterias vivas como vacuna terapéutica contra el virus del papiloma humano (VPH). Se aplicó el patógeno con virulencia atenuada Listeria monocytogenes, utilizando como antígeno HPV-16 E7 fusionado al fragmento de listeriolisina O (LLO) de la bacteria. Por otra parte, Prados y colaboradores 20 evaluaron el gen gef, un gen suicida que ha demostrado tener una actividad antiproliferativa de las células tumorales, en combinación con fármacos quimioterapéuticos (paclitaxel, docetaxel o doxorubicina), observando que la combinación del gen gef/doxorubicina (10µM) indujo una actividad antitumoral mejorada en células MCF-7 de carcinoma de mama. Además, esta estrategia de combinación resultó en un efecto sinérgico significativo, lo que permite dosis más bajas de la droga que se utiliza para lograr el mismo efecto terapéutico.

### ▶ BACTERIAS COMO AGENTES INMUNOTERAPÉUTICOS

La inmunoterapia representa un enfoque atractivo para el tratamiento del cáncer, debido a la capacidad para erradicar tumores sistémicos en múltiples sitios del cuerpo, manteniendo la especificidad necesaria para discriminar entre las células neoplásicas y no neoplásicas. Puesto que los tumores son inmunogénicos, la estrategia de inmunoterapia emplea la estimulación del sistema inmunitario para destruir las células cancerosas. Sin embargo, el principal obstáculo es la capacidad de los tumores para desarrollar tolerancia y evadir el sistema inmune. Los tumores son débilmente inmunogénicos por lo que el cuerpo puede reconocerlos como antígenos propios. Así, una de las nuevas estrategias de inmunoterapia emplea bacterias para mejorar la capacidad antigénica de las células tumorales.<sup>21</sup>

La terapia génica puede ser empleada para inducir en células tumorales, la producción de citocinas que pueden atraer y mejorar la actividad anti-tumoral de varios linfocitos. *S. typhimurium* ha sido utilizada en inmunoterapias en ensayos murinos, con reducción significativa del tumor, resultado de la expresión local de bacterias o la expresión de las moléculas estimulantes del sistema inmune en las células tumorales IL-18, CCL21, LIGHT o el ligando Fas.<sup>22</sup> Los estudios preclínicos también han utilizado *Bifidobacterium* en terapia combinada con citocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), resultando en efectos anti-tumorales superiores. Curiosamente la respuesta inmune fue dirigida principalmente hacia las células tumorales, en lugar de las células de los vectores bacterianos.<sup>13</sup>

Dentro de la inmunoterapia también se ha sugerido el uso de inmunotoxinas, las cuales son moléculas que contienen una toxina proteica y un ligando, que puede ser un anticuerpo o un factor de crecimiento. El ligando se une a un antígeno de la célula diana, y la célula diana internaliza la inmunotoxina, permitiendo que la toxina migre al citoplasma, donde pueda matar a la célula. En el caso de inmunotoxinas recombinantes, el ligando y la toxina se codifican en el ADN que se expresa entonces en las bacterias, y la inmunotoxina purificada contiene el ligando y la toxina fusionados.<sup>23</sup>

Entre las inmunotoxinas recombinantes más activas clínicamente probadas, son las dirigidas a neoplasias malignas hematológicas. Un agente que contiene interleucina-2 humana y la toxina de la difteria truncada, conocido como Denileucina Diftitox (Ontak® DAB[389]-IL-2), ha sido aprobado para su uso en el linfoma cutáneo de células T (LCCT) y ha mostrado actividad en las neoplasias hematológicas, incluyendo leucemias y linfomas. Al parecer la porción de IL-2 del anticuerpo-recombinante de naturaleza proteica se une con el receptor de IL-2, que funciona como antígeno y que se encuentra sobre la célula blanco, permitiendo que la toxina de difteria entre a la célula e induzca la muerte celular. Hasta el momento se encuentra en ensayos de pruebas clínicas fase III con el linfoma LCCT.<sup>24</sup>

Por otra parte, desde hace varios años ha surgido el uso de vacunas contra el cáncer, cuyo objetivo es romper la tolerancia del sistema inmune a antígenos específicos, caracterizados por su expresión principal o exclusiva en las células tumorales. Esta estrategia consiste en la liberación de un vector que exprese el gen de interés, y la función es orientar la actividad inmunológica de manera similar, a como funcionan las vacunas tradicionales.

Las estrategias de vacunación intentan estimular la respuesta inmune mediante la generación de linfocitos T citotóxicos y/o anticuerpos de células B, para romper la tolerancia pre-existente hacia los antígenos específicos. Las bacterias que se dirigen a las células de inducción del sistema inmune, son candidatos altamente interesantes para la liberación de vacunas, y así se han desarrollado como vehículos vivos, para la inducción de respuestas protectoras a una amplia variedad de antígenos.<sup>12</sup>

### ➤ TERAPIA CON PRO-FÁRMACO ACTIVADO ENZIMÁTI-CAMENTE

Esta estrategia usa bacterias anaerobias que han sido transformadas con una enzima, que puede convertir un pro-fármaco no tóxico en una droga tóxica. Con la pro-liferación de la bacteria en las áreas de necrosis e hipoxia del tumor, la enzima se expresa únicamente en el tumor. Así, un pro-fármaco aplicado sistémicamente es metabolizado al fármaco tóxico sólo en el tumor. 8

Se han reportado estrategias terapéuticas que consisten en la expresión exógena de un gen o ADNc, que codifica para una enzima capaz de convertir una pro-droga inocua en un metabolito tóxico.<sup>25, 26</sup> Entre ellas se encuentran: 1) la terapia con genes suicidas también conocida como quimioterapia molecular, GDEPT (del acrónimo en inglés de Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy), 2) VDEPT (Virus Directed Enzyme Prodrug Therapy) cuando se utilizan vectores virales para transferir el gen terapéutico, y 3) BDEPT (Bacterial Directed Enzyme Prodrug Therapy), cuando se utilizan bacterias con el mismo fin. En estas terapias, la pro-droga es administrada sistémicamente, y sólo será capaz de inducir citotoxicidad en las células que hayan incorporado el transgen. La principal ventaja de este tipo de terapias frente a la quimioterapia convencional, radica en la posibilidad de alcanzar altas concentraciones del principio activo en el tejido blanco, minimizando los efectos adversos asociados al tratamiento. Por otra parte, esta acción localizada proporciona un incremento en la acción terapéutica del tratamiento, permitiendo el establecimiento de una terapia más agresiva.<sup>26</sup>

La especificidad tisular depende tanto de la enzima terapéutica, como del vector de transferencia génica utilizado. Así, en una situación ideal la enzima terapéutica no debe expresarse en otros tejidos del organismo, su expresión ectópica debe ser necesaria y suficiente para metabolizar eficientemente una gran cantidad de prodroga en el tejido tumoral. Para lograr este propósito,

se utilizan habitualmente enzimas de organismos no mamíferos. No obstante, la naturaleza inmunogénica de las enzimas provenientes de otras especies constituye el principal efecto colateral, que puede tener efectos positivos y negativos, en términos de inducción de una respuesta antitumoral.<sup>25</sup>

Para la mayoría de los sistemas suicidas, se ha descrito que células que no expresan el gen terapéutico, pero que se encuentran en los alrededores de células que sí lo expresan, son afectadas por la citotoxicidad del sistema. Este fenómeno se denomina *efecto adyacente* o *bystander effect*, y se produce por la transferencia de metabolitos tóxicos de la pro-droga de una célula a otra. La naturaleza de dicha transferencia depende del sistema terapéutico y del tipo celular, incluyendo la endocitosis de fragmentos de células apoptóticas cargadas de metabolitos y la comunicación intercelular mediada por uniones *gap*.<sup>27</sup>

Las principales ventajas de esta estrategia sobre la quimioterapia son la acción localizada, lo cual permite que la terapia sea más agresiva, además de que permite altas concentraciones del principio activo en el tejido diana, minimizando los efectos adversos asociados al tratamiento. Sin embargo, la naturaleza inmunogénica de las enzimas provenientes de otras especies constituye el principal efecto colateral.<sup>28</sup>

### > Toxinas proteicas bacterianas usadas en la terapia del cáncer

Las toxinas proteicas bacterianas son los principales factores de virulencia de las bacterias patógenas, su producción representa una de las principales estrategias bacterianas para interactuar con las células de mamíferos. Las toxinas bacterianas han evolucionado de acuerdo a una relación estrecha del microorganismo, con los diversos y sofisticados mecanismos de las funciones de la célula huésped, de una manera que pueden favorecer la supervivencia y propagación de dichos microorganismos.<sup>29</sup>

Una de las ventajas del uso de toxinas en la terapia del cáncer, es que pueden matar a las células a niveles reducidos o alterar los procesos celulares, tales como el control de la proliferación, la apoptosis y la diferenciación celular. Estas alteraciones se asocian con la carcinogénesis y pueden estimular alteraciones funcionales o inhibir controles de la célula normal. Ejemplos de este tipo de moléculas son, dentro de los inhibidores del ciclo celular, las toxinas de distensión citoletal (CDTs) y el factor inhibidor de ciclo (CIF), los cuales bloquean la mitosis y se cree que comprometen el sistema inmunitario por inhibición de la expansión clonal de los linfocitos. Por el contrario, estimuladores del ciclo celular, tales como el factor citotóxico necrotizante (CNF), promueven la

proliferación celular e interfieren con la diferenciación de las células. <sup>30</sup> La Citolisina A (ClyA; también conocida como HlyE) es una toxina bacteriana que funciona mediante la formación de poros en las membranas de células de mamíferos, induciendo con ello apoptosis. Varios grupos han demostrado que el tratamiento de ratones con *Escherichia coli* o *Salmonella typhimurium* que expresan ClyA reducen el crecimiento del tumor. <sup>17</sup>

En el caso de la bacteria Bacillus anthracis se ha observado que produce varias toxinas, que son cruciales para el establecimiento de la infección y patogénesis. Estas consisten en tres tipos de proteínas: el antígeno protector (PA), el factor edema (EF) y el factor letal (LF). La combinación binaria de estas proteínas secretadas forman las dos toxinas del ántrax: PA combinada con LF, conocida como toxina letal (LeTx) y PA combinada con EF, conocida como toxina edema (EdTx). LF v EF actúan enzimáticamente en sustratos intracelulares. LF es una metaloproteasa dependiente de zinc que se une e inactiva la mayoría de las isoformas de MAPK (de las siglas en inglés Mitogen-activated protein kinases, o cinasas proteicas activadas por mitógenos), mientras que EF es una adenilato ciclasa dependiente de calcio y calmodulina que causa un incremento dramático de AMPc citoplasmático, causando un desbalance homeostático de agua.<sup>31</sup> Ambas toxinas bloquean las vías de señalización esenciales para la defensa de las células del huésped. La toxina letal, PA combinada con LF, ha mostrado actividad antitumoral en melanoma tanto in vitro como in vivo. 32

Además de los estudios realizados con toxinas bacterianas previamente caracterizadas, en estudios recientes se aislaron *Azurin* y *Laz*, dos proteínas bacterianas que ejercen efectos anticancerosos hacia una variedad de tumores sólidos. Asimismo se ha observado que no sólo afectan a tumores sólidos, sino que al ser evaluados en líneas celulares de leucemia (K562 y HL60), ambos compuestos ejercieron actividad tóxica.<sup>33</sup>

Otros agentes citotóxicos relevantes por su selectividad hacia las células cancerosas comparados con las células normales, son tres de los miembros de la familia de los TnFα: 1) ligando FAS (FASI), 2) ligando inductor de apoptosis relacionado con el TnF (TRAIL) y 3) TnFα. Estas proteínas inducen apoptosis a través de los receptores de las vías de muerte celular, que activan la caspasa 8 y la caspasa 3. Sin embargo, cuando son administrados sistémicamente como fármacos proteicos, los tres miembros de esta familia tienen dos deficiencias que son superadas por la liberación mediante vectores bacterianos: hepatotoxicidad y una vida-media corta en el aparato circulatorio.<sup>34</sup>

### **CONCLUSIONES**

Recientemente, muchos experimentos han demostrado que las terapias bacterianas pueden provocar la regresión exitosa de los tumores y promover la supervivencia en ratones. No obstante, aún quedan numerosos desafíos antes de que las bacterias puedan ser utilizadas en la clínica, incluyendo la limitada producción de fármacos, la toxicidad bacteriana intrínseca, la eficiencia de la focalización, la inestabilidad genética y la combinación con otras terapias.

A pesar del potencial de los sistemas de liberación bacterianos vivos, es evidente que en muchos casos, es necesario seguir trabajando en la búsqueda de sistemas de liberación óptimos que presenten limitados efectos secundarios adversos. Además es necesario optimizar la producción de fármacos, para que su síntesis sea en una concentración suficiente como para producir los efectos terapéuticos deseados, pero en concentraciones no tan altas como para causar toxicidad sistémica.

Una propiedad única de seguridad de los vectores bacterianos es su sensibilidad a los tratamientos antibióticos clínicamente disponibles, permitiendo su control post administración, una propiedad invaluable para una terapia génica segura. Esto es importante, ya que varias de las plataformas de liberación bacteriana descritas han entrado en ensayos clínicos humanos.<sup>1-3</sup>

En general, el desarrollo de vectores bacterianos vivos con potencial para la liberación de agentes terapéuticos, es un área de investigación interesante que está ganando aceptación por parte de los médicos y las autoridades reguladoras por su potencial para ofrecer resultados clínicos positivos. A la fecha, la seguridad y eficacia clínica observada con la generación actual de vectores, indica que estamos más cerca de una era en la que los vectores bacterianos vivos recombinantes, pronto serán aceptables para su uso terapéutico.

Sin embargo, la complicada fisiopatología de un tumor y la metástasis asociada, hace complicada la elección de una sola modalidad terapéutica para la erradicación completa del tumor. Por lo tanto, la combinación de la terapia génica del cáncer con otros tratamientos convencionales representaría una gran oportunidad para el tratamiento de este padecimiento.

### REFERENCIAS

- Zhao M, Geller J, Ma H, et al. Monotherapy with a tumor-targeting mutant of Salmonella typhimurium cures orthotopic metastatic mouse models of human prostate cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007;104:10170-10174.
- Hayashi K, Zhao M, Yamauchi K, et al. Cancer metastasis directly eradicated by targeted therapy with a modified Salmonella typhimurium. Journal of Cellular Biochemistry 2009;106:992-998.

- Nagakura C, Hayashi K, Zhao M, et al. Efficacy of a genetically-modified Salmonella typhimurium in an orthotopic human pancreatic cancer in nude mice. Anticancer Research 2009;29:1873–1878.
- Weinberg RA. The nature of cancer. In: The biology of cancer. New York. Garland Sciencenh. 2007. 25-56.
- Dimri G. What has senescence got to do with cancer?. Cancer Cell 2007;7:505-512.
- Patyar S, Joshi R, Prasad D, et al. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. Journal of Biomedical Science 2010;17:21.
- Gardlik R, Behuliak M, Palffy R, et al. Gene therapy for cancer: bacteriamediated anti-angiogenesis therapy. Gene Therapy 2011;18:425-431.
- Mengesha A, Dubois L, Paesmans K, et al. Clostridia in Anti-tumor Therapy. In: Clostridia: Molecular Biology in the Post-genomic Era. United Kingdom. Caister Academic Press. 2009. 215-230.
- King I, Itterson M, Bermudes D. Tumor-targeted Salmonella typhimurium overexpressing cytosine deaminase: a novel, tumor-selective therapy. Methods in Molecular Biology 2009;542:649-659.
- Leschner S, Westphal K, Dietrich N, et al. Tumor invasion of Salmonella enterica serovar typhimurium is accompanied by strong hemorrhage promoted by TNF-. PLoS One 2009;4:66-92.
- Yam C, Zhao M, Hayashi K, et al. Monotherapy with a tumor-targeting mutant of Salmonella typhimurium inhibits liver metastasis in a mouse model of pancreatic cancer. Journal of Surgical Research 2010;164:248-255.
- Baban CK, Cronin M, Hanlon D, et al. Bacteria as vectors for gene therapy of cáncer. Bioengineered Bugs 2010;1(6):385-394.
- Xu YF, Zhu LP, Hu B, et al. A new expression plasmid in Bifidobacterium longum as a delivery system of endostatin for cancer gene therapy. Cancer Gene Therapy 2007;14:151-157.
- Hu B, Kou L, Li C, et al. Bifidobacterium longum as a delivery system of TRAIL and endostatin cooperates with chemotherapeutic drugs to inhibit hypoxic tumor growth. Cancer Gene Therapy 2009;16:655-663.
- Hoffman RM. Tumor-seeking Salmonella aminoacid auxotrophs. Current Opinion in Biotechnology 2011;22:1-7.
- Forbes NS. Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. Nature Reviews Cancer 2011:10:785-794.
- Yamamoto M, Curiel DT. Cancer gene therapy. Technology in Cancer Research and Treatment 2005;4:315-330.
- Garcia RL, Abate-Daga D, Rojas A, et al. E-cadherin contributes to the bystander effect of TK/GCV suicide therapy and enhances its antitumoral activity in pancreatic cancer models. Gene Therapy 2011;18:73–81.
- Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated Listeria monocytogenes vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. Vaccine 2009;27:3975– 3983.

- Prados J, Melguizo C, Rama A, et al. Gef gene therapy enhances the therapeutic efficacy of doxorubicin to combat growth of MCF-7 breast cancer cells. Cancer Chemotherapy Pharmacology 2010;66:69-78.
- Xu J, Liu X, Zhou S, et al. Combination of immunotherapy with anaerobic bacteria for immunogene therapy of solid tumours. Gene Therapy and Molecular Biology 2009;13:36-52.
- Loeffler M, Le'Negrate G, Krajewska M, et al. IL-18-producing Salmonella inhibit tumor growth. Cancer Gene Therapy 2008;15:787-794.
- Frankel A, Liu JS, Rizzieri D, et al. Phase I clinical study of diphtheria toxininterleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. Leukemia & Lymphoma 2008;49:543–553.
- Kreitman R. Recombinant immunotoxins containing truncated bacterial toxins for the treatment of hematologic malignancies. BioDrugs 2009;23:1-13
- Springer C, Lehouritis P, Marais R. Bacteria in cancer therapy. Microbiol Today 2005;56:113-115.
- Portsmouth D, Hlavaty J, Renner M. Suicide genes for cancer therapy. Molecular Aspects of Medicine 2007;28:4-41.
- 27. Altaner C. Prodrug cancer gene therapy. Cancer Letters 2008;270:191-201.
- Li X, Fu G, Fan Y, et al. Bifidobacterium adolescentis as a delivery system
  of endostatin for cancer gene therapy: selective inhibitor of angiogenesis and
  hypoxic tumor growth. Cancer Gene Therapy 2003;10:105-111.
- Fabbri A, Travaglione S, Falzano L, et al. Bacterial Protein Toxins: Current and Potential Clinical Use. Current Medicinal Chemistry 2008;15:1116– 1125.
- Nougayrède J, Taieb F, De Rycke J, et al. Cyclomodulins: bacterial effectors that modulate the eukaryotic cell cycle. Trends in Microbiology 2005;13:103-110.
- Turk B. Manipulation of host signalling pathways by anthrax toxins. Biochemical Journal 2007;402:405-417.
- Rouleau C, Menon K, Boutin P, et al. The systemic administration of lethal toxin achieves a growth delay of human melanoma and neuroblastoma xenografts: assessment of receptor contribution. International Journal of Oncology 2008;4:739-748.
- 33. Kwan J, Fialho A, Kundu M, et al. Bacterial proteins as potential drugs in the treatment of leukemia. Leukemia Research 2009;33:1392-1399.
- Cronin M, Morrissey D, Rajendran S, et al. Orally administered Bifidobacteria as vehicles for delivery of agents to systemic tumors. Molecular Therapy 2010;18:1397-1407.

# Sarcoma histiocítico. Criterios diagnósticos histopatológicos e inmunohistoquímicos y sus diagnósticos diferenciales

Histiocytic Sarcoma. Diagnostic Histopathologic and Immunohitochemical Criteria and the Differential Diagnosis

Mónica García-Gutiérrez,¹ Carlos Ortiz-Hidalgo.²

### ▶ Resumen

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia maligna rara, que se origina de células tallo mieloides de médula ósea, con características morfológicas e inmohistoquímicas de histiocitos (macrófagos) maduros. El SH se puede presentar en ganglios linfáticos y en sitios extraganglionares como la piel, tejidos blandos y particularmente el aparato gastrointestinal, por lo general asociado con enfermedad avanzada y curso clínico agresivo. El diagnóstico de SH recae en la presencia de las características morfológicas e inmunohistoquímicas de estirpe histiocítica, y la exclusión de linfoma de células grandes y otras neoplasias poco diferenciadas como carcinomas y melanomas

**Palabras clave:** Sarcoma histiocítico, linfoma histiocítico verdadero, CD163.

### ▶ ABSTRACT

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare malignant tumor, originating from bone marrow-derived myeloid stem cells, showing morphologic and immunophenotipic evidence of mature tissue histiocytes (macrophages). HS arises in lymph nodes and extranodal sites such as skin, soft tissues and particularly the gastrointestinal tract, often presenting with clinically advanced disease and pursuing and aggressive clinical course. The diagnosis of HS relies predominantly on the immunohistochemical features of the histiocytic lineage, and the exclusion of large cell lymphoma and other poorly differentiated large cell malignancies such as, carcinomas and melanomas.

**Keywords:** Histiocytic sarcoma, true histiocitic lymphoma, CD163.

1Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México DF. 2Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México DF. Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. Departamento de Patología, Centro Médico ABC. Sur 136 N° 116, Colonia Las Américas, CP 01120. México DF. Teléfono y fax: (55) 5230 8171. Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

### ▶ Introducción

Los macrófagos (también llamados histiocitos), son células del sistema fagocítico mononuclear, cuyo citoplasma contiene numerosos lisosomas y su función es la fagocitosis.1 De la misma familia, derivadas de una célula madre mieloide, están las células dendríticas, cuva función es la presentación de antígenos y en este grupo se incluyen las células de Langerhans, las células dendríticas interdigitantes, las células dendríticas reticulares y las células dendríticas plasmocitoides.<sup>2</sup> Las neoplasias de células dendríticas/histiocíticas se agrupan según la Organización Mundial de la salud en: sarcoma histiocítico (SH), tumores derivados de células de Langerhans, sarcoma de células dendríticas interdigitantes, sarcoma de células dendríticas foliculares, xantogranuloma juvenil diseminado y otras neoplasias de células dendríticas raros (si otra especificación) (Tabla 1).

El SH (previamente designado linfoma histiocítico verdadero) es una neoplasia maligna, de etiología desconocida, cuyas células presentan características morfológicas e inmunofenotípicas de macrófagos maduros (histiocitos) y representa menos de 1% de todas las neoplasias hematológicas.<sup>3-7</sup> Históricamente, estos tumores se han incluidos bajo diferentes términos como el de reticulosarcoma (*retothelsarkom*) de Roulet y Oberling,<sup>8</sup> reticulosis medular histiocitaria/histiocitosis maligna de Scott y Robb Smith, o "linfomas histiocíticos

Tabla 1.

Neopasias de células dendríticas e histiocíticas (OMS 2008)

#### Sarcoma histiocítico

Tumores derivados de Células Dendríticas

- Histiocitosis de Células de Langerhans
- Sarcoma de Células Interdigitantes

Sarcoma de células dendríticas interdigitantes

Sarcoma de células dendríticas foliculares

- Otros raros tumores de Células Dendríticas
  - Tumor de células fibroblásticas reticulares
  - · Tumor de células dendríticas indeterminada

Xantogranuloma juvenil diseminado

verdaderos", como fueron designados por Henry Rappaport en 1966. <sup>9-14</sup> (**Figura 1**). Es muy probable que esta variedad de términos aplicados a una sola entidad, se base en el hecho de que los autores mencionados, establecieron sus diagnósticos únicamente en cortes teñidos con hematoxilina y eosina. Muchos de los tumores que originalmente se diagnosticaron como SH con base en esta técnica, fueron reclasificados como linfomas T, linfomas anaplásicos de células grandes, linfomas NK/T, linfomas inmunoblásticos, linfoma de Hodgkin clásico,

Figura 1. Henry Rapapport  ${\bf A}$ ), Charles Oberling  ${\bf B}$ ) y Alastair Robb-Smith  ${\bf C}$ )

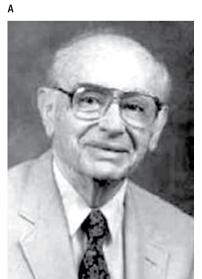
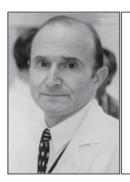






Figura 2.
Georges Mathé y la portada del artículo donde se da el nombre de Sarcomas Histiocítico. British Journal of Cancer 1970;24:687–695.



THE TWO VARIETIES OF LYMPHOID TISSUE "RETICULOSARCOMAS", HISTIOCYTIC AND HISTIOBLASTIC TYPES

G. MATHÉ, R. GERARD-MARCHANT\*, J. L. TEXIER, J. R. SCHLUMBERGER, L. BERUMEN AND M. PAINTRAND.

From the Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, Hôpital Paul-Brousse† et Service d'Hématologie de l'Institut Gustave-Roussy‡

carcinomas, melanomas o diversos sarcomas, cuando estuvieron disponibles nuevos métodos como la inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular. 4,15-16

El término "sarcoma histiocítico" fue propuesto originalmente por Georges Mathé y colaboradores del Instituto Gustave-Roussy, en París en el año de 1970, <sup>17</sup> (**Figura 2**). La Organización Mundial de la Salud en su clasificación del 2008, define al SH como una neoplasia maligna con características morfológicas e inmunofenotípicas, semejantes a los histiocitos maduros. <sup>4</sup> Aproximadamente 50% de los casos se presentan en ganglios linfáticos, el resto en sitios extraganglionares, afectando principalmente el aparato digestivo, la piel y el sistema nervioso central. <sup>6,18,19</sup> El diagnóstico de SH se basa en la verificación de linaje histiocítico, por medio de inmunohistoquímica y la exclusión de otras neoplasias malignas de células grandes poco diferenciadas. <sup>3</sup>

### → Monopoyesis y diferenciación hacia macró-FAGOS

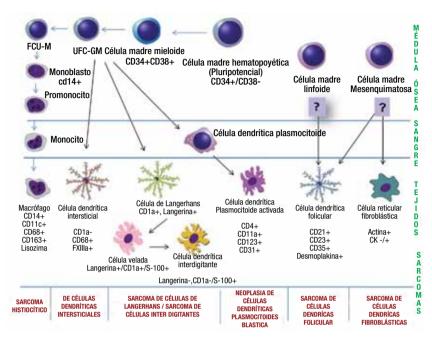
Fue el histólogo francés Louis-Antoine Ranvier quien denominó como "clasmocitos" (clasmocitos de Ranvier) (que significa células que se fragmentan, porque supuso que sus cortas prolongaciones podrían separarse del cuerpo celular), a las células con capacidades fagociticas. Reconoció que estos "clasmocitos" se transformaban en elementos con capacidad fagocítica, cuando algunas partículas extrañas entraban al organismo. Posteriormente, Joseph Louis Renaut observó que algunos clasmocitos contenían granulaciones intracitoplásmicas, como ya lo había indicado Ranvier, y pensó que tales elementos tenían la capacidad de elaborar productos de secreción y las llamó "células ragiocrinas" (que producen elementos celulares migrantes). La fagocitosis fue reconocida en 1880

por Elie Metchnikoff, por lo que fue galardonado con el premio Nobel en medicina en 1908 (compartido con Paul Ehrlich).<sup>20</sup> Aunque William Osler informó cinco años antes (en 1875), en un análisis histológico de pulmones de mineros, la fagocitosis de partículas de carbón e inyectó tinta china en las axilas y pulmones de gatos, donde histológicamente encontró células cargadas con gránulos oscuros.<sup>21</sup> El término de fagocitosis fue utilizado por Metchikoff hasta 1884,<sup>21</sup> Alexander A. Maximow determinó la morfología y el papel funcional de los "clasmocitos de Ranvier" y los llamó poliblastos (Poliblastos de Maximow). Él observó que estas células contenían numerosos granulaciones intracitoplásmicas, y supuso que eran productos de secreción. Metchnikoff les llamó macrófagos para diferenciarlos de los micrófagos (como fueron conocidos los polimorfonucleares neutrófilos originalmente), y esta capacidad fagocítica, fue lo que dio idea a Ludwig Aschoff para proponer el concepto de "sistema retículo endotelial", que posteriormente fue llamado sistema fagocítico mononuclear por Ralph van Furth y colaboradores. 22,23

Los macrófagos (histiocitos) se originan de monocitos procedentes de la médula ósea. A partir de una célula madre pluripotencial se originan dos línea celulares, la célula madre linfoide y célula madre mieloide (CMM). La CMM da lugar a la unidad formadora de colonias (UFC) de la serie basófila, eosinófila, eritrocítica, megacariocítica y una célula madre bipotencial para la serie granulocítica-monocítica, de esta última deriva la UFC para la serie neutrofila y monocítica, de la que proviene el monoblasto. El monoblasto es una células grande (15-25 $\mu$ ) que se caracteriza por tener citoplasma abundante basófilo, núcleo redondo y numerosos nucléolos, que posteriormente se diferencia hacia promonocito

Figura 3.

Esquema donde se representa la diferenciación de las células dendríticas/ histiocíticas, haciendo alusión a sus respectivas neoplasias.



(15-20μ), con citoplasma intensamente basófilo (por su gran cantidad de polirribosomas) y con núcleo irregular formado por pliegues o surcos. Los promonocitos pueden proliferar rápidamente formando monocitos, que salen de la médula ósea hacia la sangre. 1,24 Los monocitos cumplen su función en los diferentes tejidos donde se diferencian hacia macrófagos tisulares (histiocitos). La monopoyesis es estimulada por diversos factores de crecimiento que incluyen: GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocito-monocito), M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), monocitopoyetina y la IL-3 (Interleucina 3). 25 Se ha propuesto, que debido a que las los SH expresan características morfológicas e inmunofenotípicas de macrófagos, pudieran ser estas células el origen de estas neoplasias (**Figura 3**).

Por otro lado, la maduración de células dendríticas es a partir de UFC granulocítica-monocítica que está regulada por la IL-4, el factor estimulante de colonias macrófago/granulocito y el factor de necrosis tumoral α. Existe una gran flexibilidad en este sistema, tanto macrófagos como células dendríticas pueden derivar en la dirección una de la otra, es decir, las células con fenotipo dendrítico pueden diferenciarse hacia un fenotipo de macrófagos por acción de IL-10 o M-CSF. Por lo anterior,

no es de sorprender que exista una "zona gris", en la cual la distinción de macrófagos y de células dendríticas no sea absoluto, y ésta es la explicación del por qué algunas neoplasias histiocíticas/dendríticas pueden compartir inmunofenotipo.<sup>26</sup>

El origen del precursor de las células dendríticas foliculares aún no está claro. Hay autores que han sugerido un origen hematopoyético por la expresión de algunos antígenos asociados a células hematopoyéticas.<sup>27</sup> No obstante, hay evidencias recientes de que derivan de células mesenquimatosas, que se ha hecho evidente tanto por la morfología fibroblásticas que presentan *in-vitro*, como por la expresión de antígenos asociados a los fibroblastos y por la falta de expresión de CD45 (antígenos lecocitario común).<sup>28</sup>

### ▶ Presentación clínica

Los SH se presentan desde la infancia hasta la vejez, sin embrago la mayoría de los casos ocurren en adultos, con una edad media de 52 años de edad.<sup>29</sup> No hay predilección por el género, ya que varía según las series informadas.<sup>3,7,18</sup> Las manifestaciones dependerán del sitio de afección (**Tabla 1**). Los pacientes pueden presentar

síntomas sistémicos inespecíficos como fiebre, mal estado general, anorexia, astenia, pérdida de peso, pancitopenia y hepatoesplenomegalia. Cuando el SH afecta la piel, las manifestaciones pueden ser diversas e ir desde una erupción cutánea (rash), de apariencia benigna hasta lesiones solitarias nodulares o numerosos tumores, afectando tronco y extremidades. Los pacientes con lesiones intestinales a menudo manifiestan dolor, pesantez abdominal y obstrucción intestinal. Cuando hay afección ósea, suele haber dolor y en ocasiones pueden identificarse lesiones líticas por estudios de imagenología.<sup>30</sup>

Algunos casos se han presentado en pacientes con tumor de células germinales mediastinales (la mayoría teratoma maligno con o sin componente de tumor del saco vitelino). Se ha sugerido que a partir del teratocarcinoma, las células malignas pueden diferenciarse hacia células hematopoyéticas.<sup>31</sup> Es de interés que los pacientes con tumores germinales no seminomatosos, tienen un riesgo mayor que el de la población general de desarrollar alteraciones hematológicas.<sup>32</sup>

El SH puede asociarse a linfoma linfoblástico, linfoma folicular, linfoma de la zona marginal (linfoma tipo MALT-), mielodisplasia, mielofibrosis idiopática, trombocitemia esencial y algunas leucemias (leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica crónica o mielodisplasia.<sup>33</sup> En la mayoría de estos casos, el SH comparte características moleculares y citogenéticas con las neoplasias asociadas.<sup>33</sup> Feldamn y cols han sugerido que el SH puede originarse por tres vías. Una, a partir de la transformación maligna de macrófagos tisulares maduros (SH genuino/primario), otra como resultado de transdiferenciación de otra neoplasia con diferente estirpe celular y la tercera, a partir de una neoplasia monocítica como la leucemia monocítica.<sup>34</sup> Los siete casos informados por Fedman que presentaban SH secundarios a linfomas foliculares, mostraron la translocación t (14:18).33 Hay estudios recientes donde se han descrito casos raros de SH que se originaron de la transformación de linfoma folicular, fenómeno que recibe el nombre de transdiferencación. 34,35 La transdiferenciación corresponde a la conversión de una célula progenitora madura a otra célula madura de linaje distinto. En el sistema hematopoyético existe un grado de plasticidad, especialmente entre las células dendríticas/histiocíticas y las células B. Experimentalmente se han determinado que linfocitos B pueden mostrar transdiferenciación hacia macrófagos, y a su vez diferenciarse hacia una célula precursora y subsecuentemente hacia células T, debido a la ganancia o pérdida de factores de transcripción como C/EBP, PAX-5.35 Igualmente, las células mieloides pueden diferenciarse hacia células dendríticas en

presencia de interferón alfa.<sup>36</sup> Es asombroso saber qué células maduras, puedan ser capaces de tal transformación. ¿Cuál es la forma en que esto se controla y qué grado de plasticidad tienen las células diferenciadas?, ¿Las células se reprograman directamente hacia un tipo celular diferente (transdiferenciación) o sufren regresión hacia un estado inmaduro (desdiferenciación) y posteriormente se diferencian hacia otra células?<sup>37</sup> Cobaleda v colaboradores han mostrado que puede haber desdiferenciación, durante la transformación de un linfocito B maduro hacia una células T funcional, y señalaron que la deleción del Pax5, es un factor importante en la diferenciación de células B y responsable de esta desdiferencación.<sup>37</sup> De la misma forma, Xie y colaboradores han elegantemente expuesto, que por efecto de la expresión de factores de transcripción como el C/EBPa y C/EBPB en linfocitos B diferenciados, estos rápida y eficientemente son reprogramados hacia macrófagos, mediante la inhibición del Pax5, que a su vez desregula (downregulation) el CD19 y estimula la expresión el factor de transcripicón PU.1 y el factor de la familia ETS, lo que condiciona la expresión (upregulation) del Mac-1 y otros marcadores mieloides.<sup>38</sup>

En diversas series, el SH afecta primordialmente sitios extraganglionares como el aparato digestivo, la piel y el sistema nervioso central. Sin embrago, como expusimos anteriormente, también puede primariamente afectar ganglios linfáticos y bazo.<sup>39</sup> Existen informes de SH originados en sitios como la tiroides, cavidad nasal, pulmón, hueso, médula ósea y paladar, <sup>7,18,40,41</sup> y hay casos informados de afección sistémica involucrando múltiples sitios, a lo que ha sido referido como "histiocitosis maligna". <sup>42</sup>

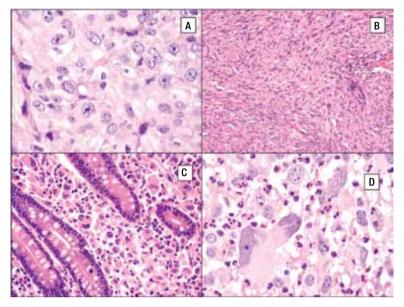
### ► HISTOPATOLOGÍA

La imagen histológica del SH puede ser variable, pero por lo general están compuestos de células grandes (> de  $20~\mu m$ ) usualmente de redondas a ovales, con pleomorfismo acentuado (**Figura 4**). Se han descrito células de aspecto epitelioide y fusiforme con formación focal de empalizadas, lo que puede simular tumores de vaina nerviosa periférica.  $^{43}$ 

El citoplasma es abundante y eosinófilo y pueden tener vacuolas finas. Es usual encontrar células bi o multinucleadas (**Figuras 5A** y **5B**) y ocasionalmente hemofagocitosis por las células neoplásicas (**Figuras 5C** y **5D**). Los núcleos generalmente son redondos a ovales o irregularmente lobulados, y a menudo son excéntricos con cromatina usualmente vesicular. Las figuras mitóticas varían de uno a 64 por 10 campos de x40,<sup>7</sup> con áreas variables de necrosis y angio-invasión. Un dato que es muy característico de estas neoplasias, es la presencia

Figura 4.

Histopatología del SH. A) Células grandes con abundante citoplasma eosinófilo (epitelioides) con pleomorfismo moderado. B) Aspecto fusiforme del sarcoma histioítico. C) Colon infiltrado por SH con células pleomórficas de aspecto epitelioide. D) Células de SH con pleomorfismo acentuado asociado a abundante infiltrado inflamatorio de neutrófilos.



de células reactivas asociadas como linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos en variable cantidad, que en ocasiones pueden ser tan abundantes que las células neoplásicas aparecen ocultas por el intenso infiltrado inflamatorio, lo simula un proceso reactivo. Esta última característica es particularmente común en el SH que involucra sistema nervioso central.<sup>39</sup> Cuando el SH afecta ganglios linfáticos, generalmente pierde su arquitectura por la proliferación de células neoplásicas citológicamente malignas que semejan histiocitos (**Figura 5D**).

Los estudios de microscopía electrónica han demostrado que las células neoplásicas presentan abundante citoplasma con numerosos lisosomas y ausencia de gránulos de Birbeck, complejos de unión y tono o microfilamentos (43), lo que las diferencia del sarcoma de células de Langerhans y del sarcoma de células dendríticas folicular (**Figura 6**).

### ▶ Inmunohistoquímica

La inmunomarcación es fundamental para distinguir el SH de otras neoplasias de células grandes como el linfoma, melanoma o carcinoma. <sup>44</sup> Por definición, el SH debe expresar CD45 además de dos o más marcadores histiocíticos que incluyen el CD163, CD68 (KP1 y PGM1), CD14 y lisozima (muramidasa) con ausencia de CD1a, Langerina, CD21, CD35, CD33, CD13 y mieloperoxidasa,

además deberán ser negativos a citoqueratinas y marcadores melanocíticos (**Figura 6**). Otros anticuerpos para macrófagos (histiocíticos) que pueden ser utilizados son el HAM 56, α1antitripsina y la α1antiquimiotrisina. La fascina también puede ser positiva en el SH, pero no es un anticuerpo específico. Esta es una proteína (54-58 kD), originalmente asilada de los erizos de mar y asociada a la actina formadora de fascículos (de ahí el nombre; *fascin* de latín *bundle*), que regula el citoesqueleto celular. Es positivo en diversos tumores que pueden confundirse histológicamente con el SH como el Xantogranuloma juvenil (100%), el sarcoma sinovial (100%), sarcoma de células dendríticas interdigitantes (94%), el sarcoma de células dendríticas foliculares (93%), histiocitoma fibroso maligno (78%) y el fibrosarcoma (14%).<sup>45</sup>

Algunos otros marcadores que no son primariamente monocítico/macrofágicos, pero pueden emplearse en este contexto son el CD4, el CD45RO, el CD38 y HLA-DR. 46 El CD4 es una molécula que interactúa con el HLA clase II, durante el reconocimiento antigénico y está presente en los linfocitos T CD4. Se ha encontrado también expresado en monocitos, células de Langerhans y algunas otras células dendríticas. 18 Algunos tumores han sido positivos al marcador vascular CD31, que no es de extrañar puesto que el CD31 es positivo también en macrófagos normales. 47

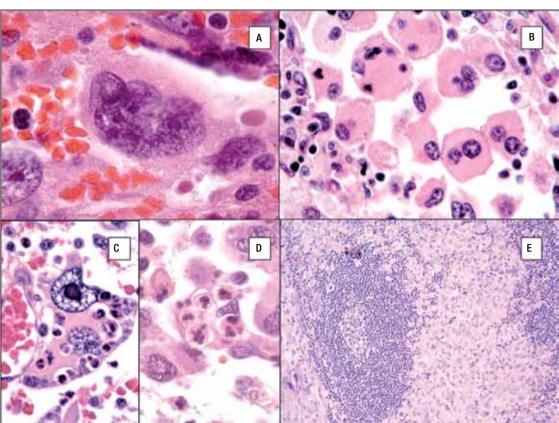


Figura 5.

Histopatología del SH. Células bi o multinucleadas A y B) y hemofagocitosis por las células neoplásicas C y D). Macrófagos neoplásticos (histiocitos) rodeando un centro germinal. E).

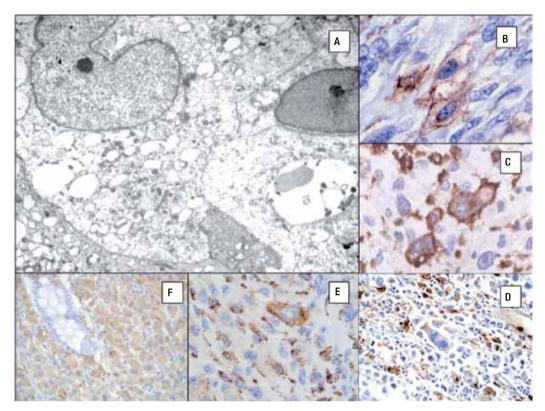
Los marcadores para macrófagos más utilizados son el CD68 (KP-1 y PGM-1), la lisozima, el CD 14 y el CD163. Tanto el CD68 (KP1 y PGM1) como la lisozima muestran expresión citoplásmica granular, además la lisozima muestra acentuación en la región del aparato Golgi (punto paranuclear). El CD 14 es un excelente marcador de monocitos/macrófagos y fue el primer "receptor de reconocimiento de patrones" descrito (PRC/ Pattern Recognition Receptor), que corresponde a un grupo de proteínas expresadas por células del sistema inmunológico nativo, que sirven para identificar moléculas asociadas a diversos microorganismos. El CD14 se expresa primordialmente en macrófagos (con marcación citoplásmica granular difusa) y débilmente en neutrófilos y algunas células dendríticas. Recientemente, se describió la utilidad del CD163 como uno de los mejores marcadores para macrófagos y neoplasias derivadas de estos. 48 El CD163, es una glucoproteína de 130-kD que pertenece a la superfamilia de receptores de cisteína

(scavenger receptor cysteine-rich superfamily), cuya expresión es altamente específica para células de linaje monocito/macrófago y marca tanto el citoplasma como la membrana. Al ser comparado con el CD68 (Kp1 y PGM1), el CD163 ha dado mejores resultados, por lo es considerado el anticuerpo de elección en el diagnóstico de SH. 3,48

Es importante tener en mente, que el melanoma puede resultar positivo a muchos de los anticuerpos anteriormente mencionados. Por ejemplo, en un estudio realizado por Pernick y colaboradores en 1999, demostraron que los melanomas pueden tener inmunorreactividad en 91% a la α1antitripsina, 95% al CD68, 86% al HAM56, 26% al Mac387 y 7% a la lisozima. 49 Raramente puede haber expresión de CD15 y de proteína S-100, cuando ocurre generalmente es débil y focal. 44 Por definición, el SH no debe expresar marcadores de células B o T. Los SH son negativos a los marcadores de melanoma (HMB-45 y Melan-A) y epiteliales (EMA y citoqueratinas). La expresión del Ki-67 es muy variable.

Figura 6.

Microscopía electrónica de un caso de sarcoma histiocítico que muestra abundantes lisosomas. A). Inmunohistoquímica del SH: CD45 B), CD163 C), Lisozima D), CD68 (PGM-1) E), Fascina F). (Cortesía Dr. Hugo Domínguez-Malagón, Instituto Nacional de Cancerología México DF).



Es de interés hacer notar, que hay casos publicados de SH que presentan expresión de proteína S-100 (además de la coexpresión del CD163, CD68 y CD45), que Miettinen ha llamado tumores híbridos. 44,50,51

Recientemente se describió la expresión de las proteínas de mucina- inmunoglobulinas de células T (TIM) 3 y 4, en macrófagos y células dendríticas de tejidos humanos:<sup>52</sup> el más específico de estos, dos es el TIM4, porque el TIM-3 se ha encontrado en algunos linfocitos T T<sub>H</sub>1 y células T citotóxicas.<sup>53,54</sup> Estas proteínas pertenecen a una familia de receptores fosfatidilserina localizados en la superficie de células T, y son importantes en el reconocimiento celular y la fagocitosis de células apoptóticas. Dorfinan y colaboradores analizaron con inmunomarcación con anti-TIM 3 y anti-TIM 4, un grupo de neoplasias de estirpe histiocítico/dendrítico donde incluyeron al xantogranuloma juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, la neoplasia blástica de células dendríticas

plasmocitoides (tumor hematodérmico), el sarcoma histiocítico, el sarcoma de células dendríticas foliculares y el sarcoma de células dendríticas interdigitantes. <sup>16</sup> El resultado fue que todas ellas mostraron positividad en la totalidad de los casos estudiados, excepto el sarcoma de células dendríticas folicular. Esta falta de expresión en el sarcoma de células dendríticas foliculares tiene un cuestionamiento interesante, puesto que apoya la hipótesis de que esta neoplasia deriva de una célula madre mesenquimatosa, más que de una célula madre mieloide. <sup>55</sup> Diversos carcinomas poco diferenciados, el melanoma y los linfomas de células grandes, resultaron negativos para el TIM3 y TIM4. El empleo de estos anticuerpos es muy prometedor, pues reduciría en gran medida la lista de neoplasias incluidas dentro del diagnóstico diferencial. <sup>56</sup>

### ▶ GENÉTICA

La patogénesis molecular del SH es incierta. Existe evidencia genética de una interacción de genes supresores tumorales PTEN (phospahatase and tensin homologe) y p16 (INK4A)/p14 (ARF). Estos genes han mostrado inactivación epigenética o genética en SH de ratones y de humanos, constituyendo un modelo sistémico para la patogénesis del SH.<sup>57</sup>

### 

Las neoplasias incluidas en el diagnóstico diferencial incluyen:

Melanoma: El melanoma es uno de los grandes simuladores por su diversidad morfológica. Si bien es cierto, que al identificar pseudoinclusiones nucleares, nucléolos y citoplasma abundante eosinófilo, sugiere el diagnóstico de melanoma, se requiere corroborar por inmunohistoquímica la expresión de marcadores melanocíticos como la proteína S-100, HMB-45 y Melan A. Se debe tener precaución al interpretar la proteína S-100, ya que algunos casos de SH presentan positividad aunque débil y focal.<sup>3</sup>

Carcinoma metastásico: El pleomorfismo y la hemofagoctosis (aunque rara) presente en algunos carcinomas poco diferenciados, puede simular un SH. Sin embargo, la cohesividad de las células, la positividad a diversas citoqueratinas y al antígeno epitelial de membrana (EMA), presente en los carcinomas, ayudan a aclarar el diagnóstico.

Tumor/sarcoma de células dendríticas interdigitantes: Estas neoplasias generalmente afectan ganglios linfáticos, pero pueden presentarse en sitos extraganglionares como la nasofaringe, bazo, pleura, aparato digestivo, retroperitoneo, parótida, pulmón, amígdalas palatinas y testículo.44 En ganglios linfáticos, la lesión puede en un inicio, ser paracortical (sitio normal de localización normal de las células dendríticas interdigitantes) con patrón estoriforme y células fusiformes, que semejan un sarcoma fusocelular con poco pleomorfismo. Aunque las células son predominantemente fusiformes, pueden también ser redondas y ovaladas. Los núcleos son ovoides y característicamente presentan nucléolos pequeños. Por inmunohistoquímica, hay positividad difusa e intensa para proteína S-100, fascina y vimentina y negatividad a CD1a, Langerina, CD21, CD35 y CD23 y CD163. Algunos casos pueden expresar de forma débil y focal el CD68, lo cual no debe alarmar al patólogo.

Histiocitosis/sarcoma de células de Langerhans: En la histiocitosis de células de Langerhans típica (previamente llamada Histiocitosis X), las células proliferantes son fácilmente reconocibles. Estas son células grandes de núcleos contorneados y hendiduras, nucléolos pequeños y abundante citoplasma eosinófilo. Generalmente están acompañadas de un número variable de eosinófilos. Los

casos que muestran macada atípia (sarcoma de células de Langerhans), suelen ser difíciles de distinguir de SH, sin embargo la expresión de CD1a, proteína S-100 y Langerina proporcionan una herramienta objetiva para el diagnóstico de estas neoplasias. El análisis ultraestructural demuestra la presencia de gránulos de Birbeck, que son estructuras citoplásmicas en forma de bastón o "raquetas", cuya función es inducida por la Langerina, y son características de las células de Langerhans. En los tumores de células de Langerhans puede haber expresión variable de CD68 y negatividad a la lisozima, CD21 y CD35.

Sarcoma de células dendríticas folicular (SCDF): Morfológicamente el SCDF es muy similar al sarcoma de células dendríticas interdigitantes, pues ambos presentan proliferación de células fusiformes y patrón estoriforme con bordes celulares poco definidos. Por inmunomarcación el SCDF se caracteriza por la expresión de dos o más marcadores de células dendríticas foliculares, como el CD21,CD35 y CD23 y la negatividad para S-100, CD1a, langerina actina, desmina y queratina.<sup>58</sup> Puede haber expresión también de fascina, clusterina, Glut-1 y Claudina 1.<sup>59,60</sup> Por microscopia electrónica, las células presentan procesos citoplásmicos largos interdigitantes con uniones celulares tipo desmosomas, con ausencia de gránulos de Birbeck.

Linfoma Anaplásico de células grandes (LACG): Descrito por Stein y cols en 1985, afecta principalmente ganglios linfáticos, se caracteriza por proliferación pleomórfica de células grandes con afección primordial a los sinudoides, que puede extenderse hacia la zona paracortical. Las células neoplásicas pueden presentar núcleos grandes de contorno irregular, por lo que se pueden confundir con un SH. La inmunomarcación es necesaria, y las células del LACG expresan diversos marcadores T (aunque hasta 20% de los casos pueden ser nulos), CD30 en la membrana, citoplasma y con acentuación en la zona del aparato de Golgi. Además, hay positividad al CD45, TIA-1, granzima B, perforina y ALK-1 hasta en el 70% de los casos, que es el resultado de la translocación t(2;5) (p23;q35). En la clasificación de la OMS 2008, se incorpora una variante de linfoma difuso de células grandes B, que expresa ALK-1. Esta variante presenta proliferación de células grandes, con pleomorfismo variable, con la presencia de nucléolos prominentes y morfología plasmocitoide. Estas células al ser negativas al CD20 y CD3, pueden orientar a que se trate de SH. Sin embrago, pueden expresar otros marcadores B como el CD79a, CD19 y Pax5 pero son negativas al CD68, CD163, CD14, lisozima y CD4. Las células del LACG B, además son positivas al CD30, EMA y ALK-1, este último con patrón granular citoplásmico.

Xantogranuloma Juvenil (XGJ): La familia del XGJ tiene características que comparte con la histiocitosis de células de Langerhans. Generalmente se presentan como tumores en piel, pero puede haber afección sistémica (hígado, bazo, pulmón, meninges y ojo). Morfológicamente hay proliferación de numerosas células con características clásicas de macrófagos (histiocitos), células gigantes tipo Touton (85%) y gran cantidad de histiocitos xantomatosos (espumosos). Por inmunohistoquímica hay expresión de marcadores histiocíticos como el CD163, CD14, CD68 (KP-1 y PGM-1) y son negativos al CD1a, Factor XIIIa, y a la proteína S-100, aunque si aparece suele ser débil y focal hasta en 20% de los caso. <sup>26</sup>

### > Pronóstico y factores predictivos

El tamaño del tumor y el estadio de la enfermedad suelen tener valor pronóstico, mientras que la mitosis y el índice de proliferación celular medido con el Ki-67suelen ser muy variables y no ha demostrado tener relación directa con el curso clínico. Los SH son neoplasias agresivas con respuesta pobre al tratamiento, aunque hay informes en donde los pacientes con enfermedad clínica localizada y pequeños tumores primarios, tuvieron un curso clínico más favorable. La mayoría de los pacientes (60-80%) se presentan en estadios clínicos avanzados (estadio II o IV), y mueren por progresión de la enfermedad. Algunos estudios, han determinado que el grado de la neoplasia y los márgenes quirúrgicos libres, son importantes para el pronóstico. La contrata de la memora de la pronóstico.

### ▶ Conclusión

A pesar de ser una neoplasia poco frecuente, el SH debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de sarcomas no sólo con morfología epitelioide y pleomórfica, sino también aquellos que presentan de células fusiformes.<sup>62</sup> Generalmente hay infiltrado inflamatorio asociado, que en ocasiones puede ser muy intenso. Esta neoplasia puede semejar otras neoplasias linfoproliferativas, tanto por la presentación clínica como por la apariencia histológica. Y a pesar de la inmunomarcación, el diagnóstico puede no ser sospechado si no se incluyen, dentro de la batería de inmunohistoquímica, marcadores histiocíticos. Por inmunohistoquímica, se deben de excluir linfomas de células grandes, como los linfomas anaplásicos de células grandes, melanomas, carcinomas metastásicos poco diferenciados y algunos otros sarcomas. A pesar de que los SH son tumores agresivos, algunos casos con presentación clínica localizada, pueden tener curso clínico favorable.7

### REFERENCIAS

- Gordon S. The macrophage: past, present and future. Eur J Immunol 2007;37:S9-17.
- Welsc U, Sobotta J. Histología. 2da edición. Alemania. Editorial médica panamericana. 2009. 265-267.
- Vos JA, Abbondanzo SL, Barekman CL, et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. Mod Pathol 2005;18:693-704.
- Jaffe ES. Histiocytoses of lymph nodes: biology and differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:376–390.
- Grogan TM, Pileri SA, Chan JKC, et al. Histiocytic sarcoma. In: WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon. IARC Press. 2008. 356-357.
- Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, et al. Atlas of Tumor Pathology: Tumours of the Lymph Nodes and Spleen, 3rd series, fascicle 14. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology. 1995. 366–383.
- Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher CDM. Extranodal histiocytic sarcoma, clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. Am J Surg Pathol 2004;28:1133-1144.
- Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: A Clinic-Pathologic Survey of 618 Cases. Am J Pathol 1942;18:381–429.
- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Section III, fascicle 8. In: Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC. US Armed Forces Institute of Pathology. 1966. 49-63.
- Morris MW, Davey FR. Immunologic and cytochemical properties of histiocytic and mixed histiocytic-lymphocytic lymphomas. Am J Clin Pathol 1975;63:403–414.
- Isaacson PG, O'Connor N, Spencer J, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. Lancet 1985;28:688–691.
- Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed–Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66:848–858.
- Van Der Valk P, Van Oostveen JW, Stel HV, et al. Phenotypic and genotypic analysis of large-cell lymphomas, formerly classified as true histiocytic lymphoma: identification of an unusual group of tumors. Leuk Res 1990;14:337–346.
- Aria E, Su WPD, Roche PC, et al. Cutaneous histiocytic malignancy. Immunohistochemical re-examination of cases previously diagnosed as cutaneous 'histiocytic lymphoma' and 'malignant histiocytosis'. J Cutan Pathol 1993:20:115–120.
- Castillo R, Veloso A. Procedimiento para obtener anticuerpos monoclonales mediante el transplante de hibridomas in vivo. Biotecnología Aplicada 1990.7:102-105.
- Dorfman RF. Maude Abbott Lecture. Hematopathology: a crescendo of scholarly activity. Mod Pathol 1994;7:226-241.
- Mathé G, Gerard-Marchant R, Texier JL, et al. The two varieties of lymphoid tissue 'reticulosarcomas', histiocytic and histioblastic types. Br J Cancer 1970;24:687–695.
- Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Norton AJ, et al. True histiocytic lymphoma: a morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 13 cases. Am J Surg Pathol 1998;22:1386–1392.
- Sun W, Noedberg ML, Fowler MR. Histiocytic sarcoma involving the central nervous system: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case with review of the literature. Am J Surg Pathol 2003;27:258

  265
- Chang ZL. Recent development of the mononuclear phagocyte system: in memory of Metchnikoff and Ehrlich on the 100th Anniversary of the 1908 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Biol Cell 2009;14;101:709-721.
- Ambroise CT. The Olser slide, a demosntration of phagocytosis from 1876.
   Reports of phagocytosis before Metchnikoff's 1880 paper. Cell Immunol 2006;240:1-4.
- Van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, et al. Mononuclear phagicytic system; new classifications of macrophages monocytes and of thir cell line Bull World Health Org 1972;47:651-658.
- Van Furth R. Cells of the mononuclear phagocytic system: Nomeclature in terms of sites and conditions. In: Mononuclear phagocytes: Functional Aspects. Parte 1. The Hague. Martinus Nijoff. 1980. 1-30.
- Manascero GAR. Hematología herramienta para el diagnóstico. Atlas de morfología celular, alteraciones y enfermedades relacionadas. Bogotá. CEJA. 2003. 42-45.
- Cediel JF. Manual de histología. Tejidos fundamentales. Bogotá. Editorial Universidad del Rosario. 2009. 261-262.

- Jaffe R. Disorders of Histiocytes- In: Hematopathology. Philadelphia. Churchil-Livingstone. 2007. 513-550.
- Kapasi ZF, Qin D, Kerr WG, et al. Follicular dendritic cell (FDC) precursors in primary lymphoid tissues. Immunol 1998;160:1078-1084.
- 28. Lindhout E, de Groot C. Follicular dendritic cells and apoptosis: life and death in the germinal centre. Histochem J 1995;27:167-183.
- Buonocore Š, Valente AL, Nightingale D, et al. Histiocytic sarcoma in a 3-year-old male: a case report. Pediatrics 2005;116:322-325.
- Shahi PK, Del Castillo AN. Histiocytic sarcoma: a case report and review of the literature. An Med Interna 2005;22:185–187.
- Áviles SA, Peña TL, Molina CA, et al. Histiocytic sarcoma of the small intestine: Report of one case. Rev Med Chile 2009;137:269-274.
- Chang KL, Weiss LM. Other histiocytic and dendritic cell Neoplasms. In: Hematopathology. Misouri. Elsevier Saunders. 2011. 872-836.
- Mori M, Matsushita A, Takiuchi Y, et al. Histiocytic sarcoma and underlying chronic myelomonocytic leukemia: a proposal for the developmental classification of histiocytic sarcoma. Int J Hematol 2010;92:168-173.
- Feldman AL, Minniti C, et al. Histiocytic sarcoma after acute lymphoblastic leuckemia; a common clonal origin. Lancet Oncol 2004;5:248-250.
- Bassarova A, Trøen G, Fosså A, Transformation of B cell lymphoma to histiocytic sarcoma: somatic mutations of PAX-5 gene with loss of expression cannot explain transdifferentiation. J Hematop 2009;2:135-141.
- Farkas A, Tonel G, Nestle FO. Interferon-alpha and viral triggers promote functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. Br J Dermatol 2008;158:921–929.
- Cobeleda C, Jochum W, Busslinger M. Conversion of mature B cells into T cells by dedifferentiation to uncommitted progenitors. Nature 2007;449:473-477.
- 38. Xie H, Ye M, Feng R, et al. Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. Cell 2004;117:663-676.
- Cheuk W, Walford N, Lou J, et al. Primary histiocytic lymphoma of the central nervous system: a neoplasm frequently overshadowed by a prominent inflammatory component. Am J Surg Pathol 2001;25:1372– 1379.
- Vos JA, Abbondanzo SL, Barekman CL, et al. Histiocytic sarcoma: a study of five cases including the histiocyte marker CD163. Modern Pathology 2005;18:693–704.
- Yoshida C, Takeuchi M. Histiocytic sarcoma: identification of its histiocytic origin using immunohistochemistry. Intern Med 2008;47:165–169.
- Egeler RM, Schmitz L, Sonneveld P, et al. Malignant histiocytosis: a reassessment of cases formerly classified as histiocytic neoplasms and review of the literature. Med Pediatr Oncol 1995;25:1-7.
- Alexiev BA, Sailey CJ, McClure SA, et al. Primary histiocytic sarcoma arising in the head and neck with predominant spindle cell component. Diagn Pathol 2007;26:1–7.
- Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61cases. Histopathology 2002;41:1–29.
- Frisman DM. Fascina [Immunoquery / Immunohistochemistry Literature Database Query System web site]. Disponible en: https://immunoquery. pathiq.com/PathIQ/PanelAb.do . Acceso agosto 19, 2011.

- Wang E, Hutchinson CB, Huang Q, et al. Histiocytic sarcoma arising in indolent small B-cell lymphoma: report of two cases with molecular/genetic evidence suggestive of a 'transdifferentiation' during the clonal evolution. Leuk Lymphoma 2010;51:802–812.
- McKenney JK, Weiss LM, Folpe AL. CD31 expression in intratumoral macrophages: a potential diagnostic pitfall. Am J Surg Pathol 2001;25:1167–1173.
- Lau SK, Chu PG, Weiss LM. CD163. A specific marker of macrophages in paraffin-embedded tissue samples. Am J Clin Pathol 2004;122:724–80.
- Pernick NL, DaSilva M, Gangi MD, et al. "Histiocitic markers in melanoma". Mod Pathol 1999;12:1072-1077.
- Miettinen M, Fletcher CD, Lasota J. True histiocytic lymphoma of small intestine. Analysis of two S-100 protein-positive cases with features of interdigitanting reticulum cells sarcoma. Am J Clin Pathol 1993;100:285-292.
- David DW, Gupte GL, Brown RM, et al. Histiocytic sarcoma with interdigitating dendritic cell differention. J Pedriatr Hematol Oncol.2004; 26:827–830.
- Kobayashi N, Karisola P, Pena-Cruz V, et al. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. Immunity 2007;27:927-40.
- 53. Rodriguez-Manzanet R, DeKruyff R, Kuchroo VK, et al. The costimulatory role of TIM molecules. Immunol Rev 2009;229:259-270.
- Golden-Mason L, Palmer BE, Kassam N, et al. Negative immune regulator Tim-3 is overexpressed on T cells in hepatitis C virus infection and its blockade rescues dysfunctional CD4+ and CD8+Tcells. J Virol 2009;83:9122-9130.
- Muñoz-Fernández R, Blanco FJ, Frecha C, et al. Follicular dendritic cells are related to bone marrow stromal cell progenitor and to myofibroblasts. J Immunol 2006;177:280-289.
- Dorfman DM, Hornick JL, Shahsafaei A, et al. The phosphatidylserine receptors, T cell immunoglobulin mucin proteins 3 and 4, are markers of histiocytic sarcoma and other histiocytic and dendritic cell neoplasms. Hum Pathol 2010;41:1486-1494.
- Carrasco DR, Fenton T, Sukhdeo K, et al. The PTEN and INK4A/ARF tumor suppressors maintain myelolymphoid homeostasis and cooperate to constrain histiocytic sarcoma development in humans. Cancer Cell 2006;9:379-390.
- Jorge-Buys DL, Lastra CG, Campos MJ, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: an unusual tumor with nodal and extranodal presentation. Clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. Cir Cir 2008;76:145-152
- Jorge-Buys DL, Torres JE, Ortiz-Hidalgo C. Expression of Glut-1 and Claudin-1 in follicular dendritic cell sarcoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008;16:204-205.
- 60. Groogg KL. Lea ME, Kurtin PJ, et al. Clusterin expression distinguishes follicular dendritic cell tumors from other dendritic cell neoplasms: report of a novel follicular dendritic cell marker and clinicopathologic data on 12 additional follicular dendritic cell tumors and 6 additional interdigitating dendritic cell tumors. Am J Surg Pathol 2004;28:988–998.
- Cao M, Eshoa C, Schultz C, et al. Primary Central Nervous System histiocytic Sarcoma with Relapse to Mediastinum: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2007;131:301–305.
- García-Gutiérrez M, Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Sarcoma Histiocítico. Estudio inmunohistoquímico de 6 casos. Rev Esp Patol 2011;44:202.208.

## Left Atrial Primary Cardiac Osteosarcoma

## Osteosarcoma primario de la aurícula izquierda cardiaca

Julio Scliar-Rerin,<sup>1</sup> Rodrigo Targa-Martins,<sup>2</sup> Marines Bizarro-Barra,<sup>3</sup> Rodrigo Nigri-Oliveira,<sup>4</sup> Carlos Daniel Garcia-Bolze,<sup>5</sup> Andre Serafini Osvaldo.<sup>6</sup>

### ▶ ABSTRACT

A 24-year-old white woman developed repeated thromboembolic phenomena. After three strokes (cerebrovascular embolism) she had a transthoracic echocardiography and a cardiac echogenic mass was detected. After surgical resection with removal of the tumor the definitive histopathological diagnosis was left atrial primary osteosarcoma with osteogenic and chondroblastic differentiation.

Extra-skeletal Osteosarcoma (EO) is a rare malignant mesenchymal neoplasm that produces malignant osteoid, bone and/or chondroid material. Unlike skeletal osteosarcoma, it usually affects people over 20 years of age, and it is very rarely detected ante mortem when located in the heart. The improvement and diffusion of imaging technologies is allowing early detection of this condition. This is a case report of a patient with primary left atrial osteosarcoma.

**Keywords:** Osteosarcoma, bone neoplasms, left atrial function, venous thromboembolism, echocardiography, chemotherapy, Brazil.

### ▶ RESUMEN

Una mujer de 24 años de edad desarrolló repetidos fenómenos tromboembólicos. Después de tres ataques (de embolia cerebral), ella tenía una ecocardiografia transtorácica, en la cual una masa ecogénica cardiaca fue detectada. Después de la resección quirúrgica con la extirpación del tumor, el diagnóstico histopatológico definitivo fue de osteosarcoma primario auricular izquierdo, con diferenciación osteogénica y condroblástico.

El osteosarcoma extra-esquelético (EO) es una neoplasia mesenquimal maligna poco frecuente, que produce osteoide maligno, hueso y/o material condroide. Al contrario del osteosarcoma esquelético, generalmente afecta a personas mayores de 20 años de edad y es muy raramente detectado ante-mortem, cuando es de localización cardiaca. El progreso y difusión de técnicas de imagen cardiacas, está contribuyendo para un diagnóstico más temprano de esta neoplasia. Este es un reporte de un caso de un paciente con un osteosarcoma primario de la aurícula izquierda.

**Palabras clave:** Osteosarcoma, neoplasias óseas, función atrial izquierda, tromboembolia venosa, ecocardiografía, quimioterapia, Brasil.

1Department of Clinical Oncology, Complexo Hospitalar Santa Casa, CNTC Centro de Novos Tratamentos Clinionco. *Bone Tumors Group*, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

2Department of Clinical Neurology, Complexo Hospitalar Santa Casa. *Bone Tumors Group*, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

3Department of Clinical Pathology, Complexo Hospitalar Santa Casa. *Bone Tumors Group*, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

4School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul. *Bone Tumors Group*, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

5Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS. *Bone Tumors Group*, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

6Bone Tumors Group, Orthopaedic Department, Hospital Sao Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author: Dona Laura Street 226/202, ZP 90430-090, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Oncology Department Phone: (5551) 40096010. Fax: (5551) 4009 6000. Email: julio@clinionco.com.br

### ▶ Introduction

Extra-skeletal Osteosarcoma (EO) is a rare malignant mesenchymal neoplasm that produces malignant osteoid, bone, and/or chondroid material. It is located in soft tissues without attachment to bone or periosteum. Unlike skeletal osteosarcoma, which primarily occurs in the first two decades of life, EO generally affects those over 20 years of age. It may occasionally involve the heart. Historically, postmortem detection of cardiac tumors was the prevailing rule. As a result, most large series are based primarily on autopsy data. As diagnostic techniques, in particular 2-D echocardiography, have improved and attained widespread utility, it is now possible to detect more cases of primary cardiac tumors before the demise of the patients. This report documents one such patient with a primary left atrial osteosarcoma.

### 

The patient was a 24-year-old white woman. She was healthy until August 2004 when she developed signs and symptoms related to repeated (three episodes) thromboembolic phenomena. Physical examination revealed her to be in good general health, lucid, oriented and conscious, with moist and pink mucous membranes, there was no cyanosis or jaundice. Cardiovascular examination revealed pulses with good amplitude and good peripheral perfusion, normal heart sounds, sinus tachycardia and a heart rate of 105 bpm. Vesicular breath sounds were audible throughout both lung fields. Neurologic

examination demonstrated that she was alert and able to understand simple questions; however she could not remain standing. She was weak with decrease strength in both lower extremities. She was aphasic. Movements of the tongue and oropharynx were preserved. Facial palsy was noted on the right side.

After three strokes (cerebrovascular embolisms) she was investigated with a transthoracic echocardiography and a pedicular echogenic mass was detected in her left atrium. This tumor had a longitudinal axis of 7.3 cm and was adhered to the upper segment of the inter-atrial septum (**Figures 1A** and **1B**).

Surgical resection with removal of the tumor from the left atrium was performed. The histological diagnosis was left atrial cardiac osteosarcoma with osteogenic (**Figure 2A**) and chondroblastic differentiation (**Figure 2B**). Imaging studies for staging (chest CT, abdominal CT, skull CT and bone scan) and hematological and biochemical investigations failed to reveal signs of tumor at distant sites. The definitive diagnosis was primary left atrial osteosarcoma (**Figures 2A** and **2B**).

The patient was treated with Ifosfamide+Mesna/Etoposide and Cisplatinum. 1-3 Doxorubicin could not be administered because of a prior myocardial infarction and a reduced baseline ejection fraction of 31%, 4 Methotrexate could not be utilized due to technical problems in measuring blood levels. Six months after the diagnosis of the primary cardiac neoplasm she developed multiple brain metastases. She was at grade four on ECOG performance status, since she was completely disabled, without

**Figure 1A.** 2-D Tumor dimensions inside left atrium (3.7 X 3.5 cm).



Figure 1B.

2-D protrusion of the tumor mass in diastole into the left ventricle (Apical angle).



Figure 2A.

Formation of osteoid by atypical pleomorphic osteoblast (Hematoxilin & heosin, Y200)

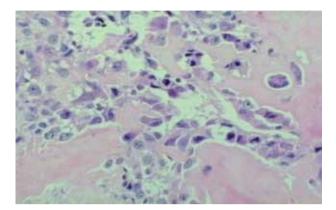
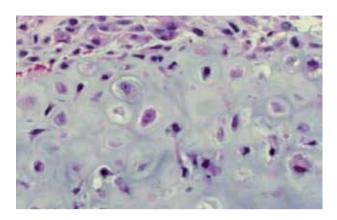


Figure 2B.
Cellular anaplastic area with cartilage formation (Hematoxilin & heosin, X200).



any condition of carry on any self-care and totally confined to bed.<sup>5</sup> The treatment was supportive and four months later she died.

### ▶ Discussion

The occurrence of primary cardiac tumors is much less common than metastatic lesions of the heart. Cardiac tumors are rare, difficult to diagnose and have particular clinical manifestations, location, morphology, size and radiological findings. The incidence ranges from 0.0017% to 0.35% in the general population. Based on a large autopsy series, approximately 72% of primary cardiac tumors are benign, while 28% are malignant.

Of the benign tumors, about 50% are myxomas. The benign tumors include rhabdomyomas, fibromas, papillary fibroelastomas, hemangiomas, pericardial cysts, lipomas, hamartomas, teratomas, mesotheliomas, and paragangliomas or pheochromocytomas. Of all malignant tumors, 33% are angiosarcomas, 20% rhabdomyosarcomas, and 15% mesotheliomas. Primary extra-skeletal osteosarcomas of heart account for approximately 1.1% of all cardiac tumors are mostly seen within the left atrium and can metastasize.<sup>8</sup>

No specific causes of cardiac sarcomas are known. Fine and Stout are of the opinion that visceral osteosarcomas result from the unilateral development of osseous component of a malignant mesenchymoma. <sup>9</sup> Primary sarcoma of the heart is rare with a dismal short-term prognosis. There is no particular age or sex predilection for this malignant cardiac neoplasm. The literature reports that the tumor has been detected from ages of three

days to 79 years, with 75% of these tumors occurring between the ages 20 and 60 years. <sup>10</sup> They can arise from any cardiac structure; most exhibit a predilection for a specific chamber. Angiosarcomas are more commonly found in the right atrium whereas myxomas, osteosarcomas, fibrosarcomas and undifferentiated sarcomas are found predominantly in the left atrium. <sup>11</sup> The growth pattern of these malignancies is predominantly mural, although they may be polypoid, infiltrating or both. <sup>12</sup> The location, size and mobility of tumors determine their clinical features. Most patients present with one or more features of the triad: embolism, intra-cardiac obstruction and constitutional symptoms. In the literature, approximately half of the embolic problems involve the central nervous system. <sup>13</sup>

The 2-D echocardiography remains the primary mode of diagnosis. Echocardiography provides important information on the size and shape, site of attachment, and also on the pattern of movement of the tumor. Malignant tumors often involve the right side of the heart and invade the myocardium, with extension into the pulmonary veins or pericardial effusion. <sup>14</sup> Primary osteosarcomas are rare and most often involve and arise in the left atrium, their appearance and location may simulate a myxoma. <sup>7</sup>

Tumor calcification has been reported in several types of benign and malignant cardiac tumors, including rhabdomyomas, myxomas, fibromas, teratomas, hematomas, and angiomas. Calcification varies from a speckled pattern to a round clump of calcium mimicking mitral annular or valve calcification and may be visible on plain x-ray films, echocardiography or CT. The extent

of calcification is generally minimal in benign tumors and dense calcification should raise suspicion for an extra-skeletal osteosarcoma.<sup>7</sup>

Primary cardiac malignancies are difficult to diagnose clinically and may be misdiagnosed at an initial stage. Fernandez reported that approximately 20% of the patients with primary neoplasm of the heart were asymptomatic at the initial assessment.<sup>15</sup>

Currently, doxorubicin, cisplatin, high-dose methotrexate with leucovorin rescue and ifosfamide are considered the most active agents against osteosarcoma.<sup>2</sup> The treatment for osteosarcoma is at a stagnation point since most patients today are still receiving exactly the same drugs as they would have 25 or more years ago, namely doxorubicin, cisplatin, high-dose methotrexate, and sometimes ifosfamide, in varying combinations.<sup>16-18</sup> Questions about which of the 'standard' drugs combined at which dosages would result in an 'ideal' combination remain unanswered compromising, the poor prognosis of patients with these tumours.<sup>18</sup>

The prognosis for primary cardiac sarcoma remains dismal. The reasons for the dismal prognosis are the advanced tumor stage at presentation, non-specific symptomatology, insufficient awareness of these lesions, due to their rarity, delayed diagnosis and/or misdiagnosis, which leads to advanced tumor stage at presentation.<sup>19</sup>

Despite the bleak prognosis, a temporary benefit in quality of life and survival might be observed in patients with primary cardiac sarcoma. Wide surgical excision is the only treatment capable of improving outcome even with palliative resections. However, long-term survivors are still anecdotal. The optimization of chemotherapy regimens including anthracyclins and high-dose ifosfamide could improve quality of life and overall survival.<sup>21, 22</sup>

### 

There is extensive literature on cardiac osteosarcoma diagnosed post mortem, but this report shows an in vivo diagnosis and intends to call attention to the presentation of this patient with recurrent thromboembolic events leading to an echocardiograph investigation that resulted in the diagnosis of an underlying primary malignant neoplasm of the heart. The 2-D echocardiography is very

helpful in the diagnosis of a number of cardiac diseases and might so diagnose cardiac neoplasm.

### ▶ ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to express gratitude to Carlos Henrique Escosteguy Barrios for the proof-reading of the Case Report.

### REFERENCES

- Allan CJ, Soule EH. Osteogenic sarcoma of the somatic soft tissues: clinicopathologic study of 26 cases and review of literature. Cancer 1971;27:1121-1133.
- Saeter G. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18(Suppl 2):ii77–ii78.
- Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. J Clin Oncol 1987;5(8):1191-1198.
- Longhi A, Ferrari S, Bacci G, et al. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. Anticancer Drugs 2007;18(6):737-744.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655.
- Araoz PA, Eklund HE, Welch TJ, et al. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. Radiographics 1999;19:1421-1434.
- Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. In: Atlas of Tumor Pathology. Third series. Fascicle 16. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology. 1996. 127-170.
- McAllister HA Jr, Dooley DA. Surgical pathology of tumors and cysts of the heart and pericardium. Contemp Issues Surg Pathol 1988;12:343-366.
- Fine G, Stout AP. Osteogenic sarcoma of the extraskeletal soft tissues. Cancer 1956;1:1027-1043.
- 10. Whorton CM. Primary malignant tumors of the heart. Cancer 1949;2:245-
- Lurito KJ, Martin T, Cordes T. Right atrial primary cardiac osteosarcoma. Pediatr Cardiol 2002;23:462-465.
- Goldberg HP, Steinberg I. Primary tumors of the heart. Circulation 1955;11:963-970.
- Firor WB, Aldridge HE, Bigelow WG. A follow up study of three patients after removal of left atrial myxoma five to ten years previously. J Thorac Cardiovasc Surg 1966;51:515-520.
- Thomas CR Jr, Johnson GW Jr, Stoddard MF, et al. Primary malignant cardiac tumors: update 1992. Med Pediatr Oncol 1992;20:519-531.
- Fernandes F, Soufen HN, Lani BM. Primary neoplasm of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases. Arq Bras Cardiol 2000;76:231-237
- Bielack S, Machatschek JN, Flege S, et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. Expert Opin Pharmacother 2004;5:1243–1256.
- Federman N, Bernthal N, Eilber FC, et al. The multidisciplinary management of osteosarcoma. Curr Treat Options Oncol 2009;10:82–93.
- Bielack SS. Osteosarcoma: time to move on?. Eur J Cancer 2010;46(11):1942-1945.
- Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29(6):925-932.
- Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1995;13:1600-1608.
- Demetri GD. High-dose ifosfamide in the treatment of sarcomas of soft tissues and bone. Semin Oncol 1996;23(3 Suppl 6):22-26.

# Uso de colgajo pediculado de omento mayor y material sintético (malla) para la reconstrucción de defectos de la pared abdominal para sarcomas de tejidos blandos

## Use of Omentum Flap as Additional Soft-Tissue Cover for Abdominal Wall Defects Reconstructed with Gore-Tex

Sergio Vásquez-Ciriaco,¹ Héctor Martínez-Said,² Mario Cuellar-Hubbe,² Verónica Villavicencio-Valencia,² Rolando García-Matus,¹ Antonio Palomeque-López,¹ Omar Leyva-García,¹ Carlos Hernández-Hernández,¹ Karina Del Villar-García,¹ Quetzalli Navarro-Hernández,¹ Norma Valencia-Mijares.¹

### ▶ Resumen

Introducción: Los sarcomas de partes blandas de la pared abdominal y/o torácica para su resección tridimensional producen grandes defectos, su reconstrucción representa un reto. Para esto se ha utilizados colgajos locales de piel, mallas sintéticas o ambas, sin embargo sus complicaciones asociadas han limitado su éxito. Para evitar ese problema, el uso del colgajo pediculado de epiplón (omento) por su plasticidad, capacidad angiogénica, inmunológica y de reparación tisular, se ha utilizado como una alternativa segura y baja tasa de morbilidad.

**Objetivo:** Presentar nuestro abordaje quirúrgico de reconstrucción en sarcomas de partes blandas de pared abdominal, recidivantes a cirugía y radioterapia que condicionen grandes defectos en la misma, mediante la combinación de material sintético (malla) y el omento, como un colgajo pediculado interpuesto sobre la malla y el defecto propiamente dicho.

### ▶ ABSTRACT

Introduction: Tridimensional resection of soft tissue sarcomas from abdominal and chest wall led to large full thickness defects and represents a challenger for surgeons, several synthetic materials as Gore—Tex and local flaps skin has been used. However his limited successful is associated with complications, to avoid such problems, we use the omentum flap because have unique immunological and angiogenic properties and is well vascularized to facilitate wound healing and represent a safe alternative with low rate complications

**Objective:** To present our reconstruction surgical approach for recurrent soft tissue sarcomas from abdominal and chest wall that resection demand cover broad defects and we presents the combination use of Gore Tex mesh and omentum flap.

**Conclusions:** The combined use of Gore Tex mesh and omentum flap is safe and is possible cover broad of the abdominal and chest defects with low morbidity and acceptable static results.

1Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca. San Bartolo Co-yotepec, Oaxaca.

2Instituto Nacional de Cancerología, México. Departamento de Piel y Partes Blandas. México D.F.

Correspondencia: Dr. Sergio Vásquez Ciriaco. Cirujano Oncólogo. Calle Boulevard José Vasconcelos 208 b, Colonia América Sur, CP 68050, Oaxaca, Oaxaca. Teléfono: 951 226 1993. Correo electrónico: sergiovc10@hotmail.com

**Conclusión:** El colgajo pediculado de epiplón es una opción segura, por sus condiciones intrínsecas (plasticidad, angiogénesis, entre otras) cubre grandes defectos de pared, con una baja tasa de morbilidad y resultado estético adecuado.

**Palabras clave:** omento, sarcomas, reconstrucción, malla sintética (Goro-tex).

**Keywords:** Omentum, Adbominal wall, chest wall sarcoma, Gore-Tex mesh.

### ▶ Introducción

La reconstrucción de los defectos totales de la pared abdominal y/o torácica, por tumores (sarcomas y/o carcinomas metastásicos) de partes blandas de estas regiones, representan un reto para su reconstrucción. 1-3 Debido a resecciones tridimensionales amplias, el uso de radioterapia previa,<sup>4</sup> la poca elasticidad del tejido en esta área y la falta de tejido músculo-esquelético viable en la proximidad de estos defectos, ha fomentado el uso de materiales sintéticos, tales como Gore Tex (politetrafluoroetileno expandido). No obstante, las complicaciones tales como seroma, infección y extrusión están asociadas con estos materiales. Estas se incrementan en situaciones quirúrgicas, donde la falta de piel condiciona un cierre tenso, con un aumento en la morbilidad. Se sabe que para disminuir estas complicaciones, el recubrimiento del material sintético con un tejido blando bien vascularizado (omento), es vital para facilitar la cicatrización y prevenir la exposición del material sintético y permitir un adecuado cierre. El epiplón es conocido como el "policía del abdomen", un agente protector que se mueve alrededor de la cavidad peritoneal hacia las áreas donde "se está fraguando el delito". 5 Ha sido reconocido como un órgano propio, con capacidad para atenuar la diseminación de la peritonitis, hasta ser fuente de factores angiogénicos y hemostáticos, involucrados en la reparación y curación tisular.<sup>6-9</sup>

El propósito de este artículo es presentar nuestro abordaje, usando una combinación de material sintético (malla) y el omento, como un colgajo pediculado interpuesto sobre la malla y el defecto propiamente dicho.

### → HISTORIA, ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DEL OMENTO MAYOR (EPIPLÓN MAYOR)

El reconocimiento del epiplón mayor data desde los tiempos egipcios y fue llamado el gran epiplón por Aristóteles. 10,11 Se origina embriológicamente del

mesogastrio dorsal, y está divido anatómicamente en el epiplón mayor y menor. El epiplón mayor es una doble capa de peritoneo que desciende desde la curvatura mayor del estómago, recubre el intestino delgado y luego se dobla sobre sí mismo, para fusionarse con el peritoneo de la cara anterior del colon transverso. El epiplón menor se extiende entre el hígado y la curvatura menor del estomago formando el limite anterior de la *bursa omentalis*. <sup>12</sup>

El omento es un tejido altamente vascularizado, que fisiológicamente resiste muy bien a los procesos infecciosos y se adapta fácilmente a ambientes isquémicos, atribuibles al uso de radioterapia. Es una capa doble de peritoneo que cuelga de la curvatura mayor del estómago con dimensiones de 25 cm de largo en el hombre y 24 cm en la mujer, por 35 cm de ancho. Su vascularización depende de las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda, dentro del epiplón propiamente se dividen en cuatro arcos principales: 1) arteria omental derecha, 2) arterial omental izquierda, 3) arteria omental media y 4) arterial omental accesoria (Figura 1). Aunque presenta cinco variaciones descritas por Alday y Goldsmith en 246 disecciones, la importancia de estas variantes es que podrían limitar la plasticidad de dicho tejido, ellas son: Tipo I (81.7%), existe una bifurcación de la arteria omental media en su tercio inferior. Tipo II (11%), existe una bifurcación arteria omental media en su tercio medio antes que se anastomose con los arcos derecho e izquierdo. Tipo III (4.5%), existe una bifurcación de la arteria omental media en su tercio superior en dos o tres ramas. Tipo IV (1.2%), ausencia de la arteria omental media y reemplazada por varios vasos omentales cortos. Tipo V (1.6%), la arteria omental izquierda no se une a la arteria gastroepiploica izquierda, aunque la derecha y la media si se unen a las arcadas principales. 13

El epiplón (omento) consiste en dos capas mesoteliales que encierran adipocitos y tejido conectivo laxo, con el agregado de células mononucleares fagocíticas. 14, 15

Figura 1.

Anatomía del Omento Mayor: arteria omental derecha, izquierda y media.



Figura 2. Sarcoma recurrente de tejidos blandos en la pared lateral derecha abdominal.



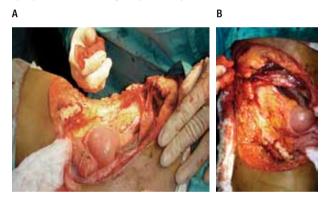
Microscópicamente, la región adiposa es el hogar de las así llamadas manchas lácteas o *taches laiteuses* descritas por Ranvier, su función es la de depurar bacterias y es un sitio para la proliferación y maduración de macrófagos y células. 16, 17

### 

Preoperatoriamente identificar cirugías abdominales previas del paciente, en donde el uso o resección del omento haya sido realizado, y por obvias razones limitar el uso del colgajo.<sup>18</sup>

- 1. Resección del tumor primario con los márgenes y principios oncológicos correspondientes.
- La reconstrucción se debe adaptar al margen y tamaño tumoral, no a la conveniencia del cirujano. Iniciando con la medición del defecto con regla, identificar el omento mayor y su vascularización, a través del mismo defecto o de una incisión diferente.
- 3. Movilización del omento mayor, se realiza hacia el defecto de pared a reparar, conservando siempre al menos uno de los cuatro arcos principales. El omento mayor debe salir al exterior, a través de un orificio en la malla y se extenderá sobre ésta, cubriendo completamente la misma.
- 4. La colocación de la malla se realiza una vez que ya se movilizó y se verificó que el omento mayor cubre adecuadamente el defecto quirúrgico, la malla se fija de manera convencional a la aponeurosis y/o se fija mediante taladro al hueso (costillas, esternón, cresta ilíaca), para una mayor sujeción.

**Figura 3.**Resección de la pared lateral del abdomen: dos arcos costales, parte de cresta iliaca **A**), exposición del abdomen y retroperitoneo **B**).



5. El cierre de estos defectos casi siempre implica la toma aplicación-injerto (TAI), debido a la resección amplia que incluye la piel, sobre el omento mayor que por su alta vascularización, asegura un éxito del 100% en su integración y cicatrización. <sup>19, 20</sup>

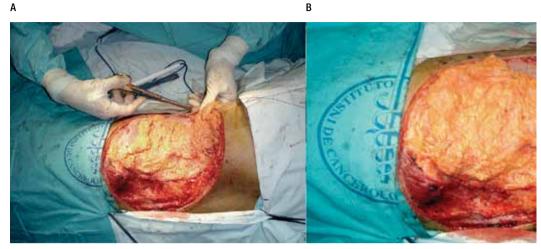
### CASO CLÍNICO

Masculino de 78 años de edad, hipertenso bien controlado, con diagnóstico de sarcoma (histiocitoma fibroso maligno) de pared abdominal, presente en el lado derecho, de cinco cm de diámetro, tratado inicialmente con resección quirúrgica amplia bajo cierre primario y

**Figura 4.**Pieza quirúrgica: Sarcoma de pared toracoabdominal resecado.

Figura 5. Movilización del omento mayor hacia el defecto de pared A) y su exteriorización a través de la malla B).





radioterapia (60 Gy), en agosto del 2007. Posteriormente presenta recurrencia en enero del 2008, tratada nuevamente con resección amplia y material sintético. Para julio del mismo año, presenta nueva recurrencia local y tres nódulos tumorales (**Figura 2**) y sin datos de enfermedad a distancia. Se propone al paciente, resección de toda la pared lateral derecha abdominal, incluyendo su pared costal (dos costillas) y la resección parcial de la cresta ilíaca anterosuperior, por lo difuso de las lesiones tumorales.

Se realizó la resección amplia tridimensional, resecando en bloque toda la pared abdominal derecha, exponiendo la cavidad abdominal y el retroperitoneo, dejando un defecto quirúrgico de 30 cm por 28 cm (**Figura 3**). Se envía la pieza quirúrgica a patología para estudio transoperatorio (**Figura 4**). Se reconstruye mediante el cierre primario del peritoneo, previa movilización del epiplón mayor identificando su irrigación y seccionado la arteria omental izquierda. Para su desplazamiento hacia la pared abdominal del lado derecho, se exterioriza sobre una malla de Gore Tex de 30 por 30 cm, mediante una apertura de tres cm en la parte más proximal de la malla, extendiendo y cubriendo en su totalidad el material sintético (**Figuras 5** y **6**). El defecto de piel se cubrió con

Figura 6.

Toma y aplicación de injerto de piel de muslo hacia el defecto ya cubierto con malla y omento mayor



**Figura 7.** Injerto integrado al 100%, postoperatorio tardío (1 mes).



injerto de espesor total de piel, más un *tie over* por cinco días. Se descubre el injerto al sexto día con una integración del 100%, presentando un evolución al mes y dos meses sin complicaciones, con una integración del injerto de 95% (**Figura 7**).

### ▶ Discusión

Los defectos de la pared abdominal que resultan de la resección de tumores, son por lo general de difícil resolución, especialmente si estos son de espesor total e incluyen el peritoneo.<sup>21</sup> El omento (epiplón) mayor debido a sus propiedades inmunológicas y angiogénicas es único en la economía del cuerpo humano, debido a su rica vascularización y plasticidad, su uso facilita el cierre de grandes defectos y promueva la integración del tejido blando al material protésico (malla).<sup>22</sup> Además

el colgajo pediculado de epiplón, alcanza a cubrir cuadrantes completos de la pared abdominal como en este paciente y cuando se necesita avanzar más el colgajo, el omento mayor se diseca del colon transverso y se rota al sitio deseado manteniendo su irrigación, mediante uno o ambos vasos gastroepiploicos.<sup>23,24</sup> Otro punto importante es la selección del sitio por donde saldrá el colgajo de epiplón, para ser lo suficientemente justo, al evitar isquemizar el pedículo y prevenir la formación de hernia de la pared abdominal.<sup>25</sup>

Las ventajas del uso del omento en la reconstrucción, no sólo se reservan para cubrir grandes áreas de pared abdominal, sino también áreas o zonas que recibieron radioterapia o pacientes inmunocomprometidos (diabetes, cáncer, entre otros). Por tal motivo, las contraindicaciones sólo se limitan a procedimientos en los cuales, se halla resecado el epiplón previamente. <sup>26,27</sup>

El caso presentado consistía en un extenso defecto lateral de la pared abdominal, de espesor total de 30 cm Aproximadamente. Posterior a su resección, aislamiento del contenido abdominal y rotación del epiplón mayor hacia el defecto, simultáneamente una malla de politetrafluoroetileno fue colocada sobre el defecto, fijada a los bordes del mismo para exponer el epiplón a través de la malla, para seguidamente extenderla sobre su superficie y finalmente colocar injertos de piel de espesor total. El paciente con una evolución buena y mínima morbilidad.

### REFERENCIAS

- Arnold PG, Pairolero PC. Chest Wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients. Plas Reconstr Surg 1996;98:804-810.
- Jurkiewicz MJ, Arnold PG. The omentum: an account of this use in the reconstruction of the chest wall. Ann SUrg 1977;185:548-554.
- Fix RJ, Vasconez LO. Use of the omentum in chest wall reconstruction. Surg Clin North Am 1989;69:1029-1046.
- Logmans A, Lent Van M, Geel Van AN, et al. The pedicled omentoplasty, a simple and effective surgical technique to acquirea safe pelvic radiation field; theorethical and practical aspects. Radiother Oncol 1994;33:269-271.
- 4. Collins D. Hogan Am, O´shea D. J Gastrointest Surg 2009;13:1138-1146.
- Gordon M, Castro J, Rincon N. Reconstrucción de gran defecto de la pared abdominal, utilizando el colgajo de VRAM en forma bilateral, Rev Venez Oncol 2009;21(3):146-150.
- Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, et al. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in the omentum: mechanism of the omentum-media ted angiogenesis. J Surg Res 1997;647:147-154.
- Bikfalvi A. Alterio J, Inyang Al, et al. Basic fibroblast growth factor expresión in human omental microvascular endotelial cells and the effect of phorbol ester. Cell Physiol 1990;144:151–158.
- García-Gómez I, Goldsmith HS, Angulo J, et al. Angiogenic capacity of human omental stem cells. Neurol Res 2005;27:807-811.
- Liberman-Meffert D. The greater omentum: anatomy, embryology and surgical applications. Surg Clin North Am 2000;80:275-293.
- Morison R. Remarks on some functions of the omentum. BMJ 1906;1:76-78.
- 11. Aristotle. On the parts of animals. Book IV. 350 BC.
- Wilkosz S, Ireland G, Khwaja N, et al. A comparative study of the sreucture of human and murine greater omenum. Anat Embryol 2005;209:251-261.
- Táranu T, Varlam H, Marta GM, et al. The arterial system of the greater omentum. Rev Med Chir Soc Med Nat 1998;102:139-142.
- Cui L, Johkura K, Liang Y, et al. Biodefense function of omental milky spots through cell adhesion molecules and leukocyte proliferation. Cell Tissue Res 2002;310:321-330.

- Krist LF, Eetermans IL, Steenberg JJ, et al. Cellular composition of milky spots in the human greater omentum: an immunochemical and ultrastructural study. Anat Rec 1995;241:163-174.
- Ranvier L. Recherches sur la formation des milles du grand epiplon. Arch Physiol 1880;1:421-428.
- Van Vugt E, Van Rijthoven EA, Kamperdijk EW, et al. Omental milky spots in the localimmune response in the peritoneal cavity of rats. Anat Rec 1996:244:235-245.
- Alday ES, Goldsmitth HS. Surgical technique for omental lengthening based on arterial anatomy. Surg Gynecol Obstet 1972;135:103-107
- Skoracki RJ, Chang DW. Reconstruction of the chest wall and thorax. J Surg Oncol 2006;94:455-465.
- Shrager JB, Wain JC, Wright CD, et al. Omentum is highly effective in the management of complex cardiothoracic surgical problems. J Thoracic Cardiovasc Surg 2003;125:526-532.
- Mathes SJ, Steinwald PM, Foster RD. Complex Abdominal wall reconstruction: A Comparison of flap and mesh closure. Ann Surg 2000;232(4);586-596.

- Litbarg NO, Gudehithlu KP, Sethupathi P, et al. Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue reeration. Cell Tissue Res 1997;328:487-497.
- Rohrich RJ, Lowe JB, Hackney FL. An Alogorithm for abdominal wall reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;105(1):202-216.
- Gervin AS. Fischer RP. The reconstruction of defects of the abdominal wall split thickness skin grafts. Surg Gynecol Obstet 1982;15(3):412-414.
- Arnold PG, Witzke DJ, Irons GB. Use of omental transposition flaps for soft-tissue reconstruccition. Ann Plast Surg 1983;11:508-512.
- Jurkiewicz MJ, Nahai F. The Omentum: its use as free vascularized graft for reconstruction of the head and neck. Ann Surg 1982;195:756-764.
- Koshima I, Nanba Y, Tutsui T. Dynamic reconstruction of the large abdominal defectus using a free rectus femoris muscle cutaneous flap with normal function. Ann Plast Surg 2003;50(4):420-424.

# Semblanza del Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Medalla "Dr. Ignacio Millán", 2011 Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

Portrait of Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Medal "Dr. Ignacio Millan", 2011 Mexican Society of Oncology (SMEO)

Arturo Beltrán-Ortega, Gilberto N. Solorza-Luna, Adolfo Fuentes-Alburo.

Nada grande se ha hecho en el mundo sin una gran pasión Georg Wihelm Friedrich Hegel Filósofo alemán (1770-1831)

riginario de Guadalajara, Jalisco, primogénito del feliz matrimonio formado por Don José Ochoa Preciado y María de la Paz Carrillo Murillo. Su infancia trascurrió como cualquier niño, pero caracterizándose desde el inicio de su vida como un estudiante aplicado, brillante, serio, responsable, con dotes de liderazgo en su entorno desde entonces, según palabras de su único hermano Patricio, con quien compartió esa etapa.

Desde su niñez y juventud se empezó a perfilar su interés por la medicina, ya que tuvo la oportunidad de ingresar como socorrista junior a la Cruz Roja de la Juventud, de su ciudad natal. Participó en los programas de la American Red Cross, tomando los cursos básicos



1El Maestro.

2El Compañero.

3El Alumno.

Correspondencia: Dr. Arturo Beltran Ortega. Camino a Santa Teresa No. 1055-123. Colonia Héroes de Padierna. Delegación Magdalena Contreras. C.P 10700. México, D.F. México. Teléfonos: (55) 5568 5013 y (55) 5652 9395. Correo electrónico: gpooncol@prodigy.net.mx

y avanzados, hasta llegar a ser instructor de Primeros Auxilios, Cuidados de la Madre y el Bebé en Situaciones Críticas y Cuidados de la Salud. Fue embajador de la Institución, lo que le permitió viajar a varios países de Europa, Asia y Sudamérica, para participar en programas de ayuda humanitaria, lo que le llevó por un sendero de acciones en pro de las comunidades e interesarle el sufrimiento de los demás, en especial la salud. Su disciplina, compromiso y capacidad lo llevó a ocupar los puestos de Jefe del Departamento de Primeros Auxilios, empezando a organizar tareas educativas a corta edad. Su desempeño fue reconocido por la Institución, recibiendo varias distinciones nacionales e internacionales.

Su estilo de vida se ha caracterizado por ser trabajador, responsable, con un gran espíritu de colaboración de las causas más nobles y llevando su vida privada, en forma armoniosa y discreta al lado de su esposa, la Licenciada en Sociología, Ana María Castillo Tapia Díaz, con quien procreó a su hijo César, motor y orgullo de su vida.

Es en el año de 1970, que ingresa a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG), recibiendo su título como Médico Cirujano el 30 de junio de 1977. Su trabajo de tesis, ya denotaba su preferencia por la oncología, ya que publicó la experiencia con "Leiomiosarcoma gástrico"

Sus estudios de posgrado los inicia en el Hospital Universitario "Dr. Ángel Leaño" (UAG), para luego trasladarse a la Ciudad de México y continuar en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", el Hospital General de Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), en donde realizó la residencia en la especialidad de Cirugía Oncológica.

Su entusiasmo lo llevó a Pittsburgh, Pennsylvania, a conocer las sofisticadas técnicas de cirugía de base de cráneo y cráneo-facial, mismas que desarrolló e implementó a su regreso en el INCan.

Su interés por la calidad de vida del paciente oncológico, lo motivó a capacitarse en la técnicas quirúrgico-protésicas para la rehabilitación de la voz, en el Hospital Metodista de Indiana, Indianápolis. Desarrolló todo un programa de cirugía conservadora, reconstructiva y rehabilitación en el Departamento de Cabeza y Cuello del INCan, donde llegó a la Jefatura de ésa área y posteriormente a la División de Cirugía. Actualmente se desempeña en la Subdirección de Cirugía.

Debido a sus antecedentes de formación académica y experiencia endoscópica, apoyo nutricio artificial, dolor, medicina hiperbárica y rehabilitación, ha sido impulsor en el desarrollo de estas áreas en la oncología mexicana.

El cáncer de cabeza, cuello y mama son su interés primordial.

Cuenta con un gran número de publicaciones en revistas nacionales e internacionales, capítulos, editor de libros, autor de videos y audiovisuales. Es editor de varias revistas médicas nacionales e internacionales, entre las que destacan: la Gaceta Mexicana de Oncología, Cirugía y Cirujanos, así como el *British Journal Cancer*.

Su pasión ha sido la docencia en pre y posgrado, siendo catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en el Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud (CICS), del Instituto Politécnico Nacional (IPN). Ha sido depositario de varias distinciones, entre ellas la Presea del Día Nacional Contra el Cáncer 1996.

Es miembro de varias sociedades y academias médicas nacionales e internacionales, destacando la Society of Surgical Oncology (SSO), American Society of Head and Neck (ASHN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), North American Skull Base Society (NASBS), American Society of Breast Disease (ASBD), International Society of Geriatric Oncology (ISGO), International College of Surgeons (ICS), International Society of Surgery (ISS), Academia Nacional de Cirugía Bucal y Maxilo-Facial (ANCBMF), Academia Nacional de Educación Médica (ANEM), Academia Nacional Mexicana de Bioética (ANMB) y Academia Mexicana de Cirugía (AMC), de la que es actualmente el Presidente para el periodo 2011-2012.

Es miembro de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal (AMEG), Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD), sólo por mencionar algunas.

Actualmente es Consejero de la Asociación Mexicana de la Lucha contra el Cáncer (AMLCC) y Presidente de la Asociación Mexicana de Laringectomizados (AML). Es Vicepresidente de Fundación Academia Aesculap México (FAAM).

Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, desde la fundación del mismo, ocupando diversos cargos entre los que destacan ser Director de Examen de Cirugía Oncológica, Secretario y actualmente Tesorero. También pertenece al Consejo Consultivo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara, su alma mater.

Ingresó a la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos, A.C. (SMEO), hoy Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO), siendo médico residente en la categoría de socio transitorio y es titular desde 1985. Participó con varias mesas Directivas en comisiones, comités, vocalías, llegando a desempeñarse como Secretario en tres ocasiones, hasta ocupar la Presidencia por decisión unánime, durante el periodo 2004-2005.

Durante su gestión como Presidente de la SMeO, contando con una Mesa Directiva entusiasta, participativa, responsable y plena conciencia del privilegio y compromiso, que les otorgó la membresía de la Sociedad, se concretaron los cambios legales de la nueva denominación social de la Sociedad, se realizaron adecuaciones fiscales y se cumplió con el pago de impuestos rezagados, se reestructuró administrativamente la Sociedad con personal calificado y atento, se implementó un sistema computarizado en red, funcional y moderno, se adquirieron terminales bancarias para las operaciones habituales.

Se creó la nueva imagen de SMeO, moderna, vigorosa y preservando el logo original. Las instalaciones sede fueron objeto de un servicio integral de reparaciones y mantenimiento para mejorar su funcionalidad y presentación, se intensificó la comunicación tanto por correo electrónico y postal para que fuera oportuna, adecuada y suficiente con los asociados. Se interactuó con academias, colegios, sociedades médicas y asociaciones civiles de apoyo al paciente con cáncer, se crearon los nuevos proyectos editoriales, Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) y el Boletín SMeO Hoy.

Hubo una intensa actividad académica en la Ciudad de México y en el resto del país, gracias al interés y participación de los centros formadores de recursos humanos en nuestra especialidad, con destacadas participaciones de los médicos residentes en forma mensual y los miembros de los capítulos regionales de la SMeO, se inició y mantuvo durante los dos años de gestión el Proyecto de Programa a Distancia de Educación Médica Continua con el M.D. Anderson Cancer Center de Houston Texas, bajando la señal vía satélite con participación interactiva en Monterrey, Nuevo León, Guadalajara, Jalisco, y la Ciudad de México, se ampliaron las relaciones internacionales con ASCO, ESMO, FLASCA y la UICC.

Se firmó importante convenio con el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), para publicar por primera vez en el mundo la traducción al español de las *Clinical Practice Guidelines in Oncology* y fueran impresas así como distribuidas en GAMO, a Centro, Sudamérica y el Caribe. Desde entonces, empezó con las reuniones interdisciplinarias de expertos, revisando temas con apego a las evidencias científicas y se empezaron a producir los Parámetros de Práctica clínica, conocidas como Guías de manejo, mismas que aún son una gran aportación de la SMeO, que se han publicado en GAMO, órgano de difusión científica de la Sociedad.

Se estimuló y apoyó la publicación de libros, siendo el primero en editarse PET-TC en Oncología.

Se instauraron nuevos Capítulos en diferentes estados de la República, sumando a la fecha 23 y se apoyaron los cambios de Mesas Directivas según los Estatutos. Se realizaron cursos de actualización de alta especialidad, varios teórico-prácticos. Se rescató la historia de la Sociedad, la cual se publicó con fotografías inéditas.

La SMeO logró gracias al trabajo y calidad de su membresía, ser tomada en cuenta por las autoridades universitarias, de salud y legislativas de nuestro país, para la toma de decisiones que beneficien más y mejor a los mexicanos.

Con el objeto de fomentar la investigación de la oncología clínica en las áreas de Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Oncología Pediátrica y Hemato-oncología, se creó el Premio Nacional Anual de Investigación en Oncología, a partir del año 2004 y el Premio de Investigación para Médicos Residentes desde el 2005.

Es a partir de este periodo en que se realiza el Congreso Nacional de Oncología en forma anual, El XXIII en Mérida Yucatán y el XXIV en Acapulco Guerrero, siendo este último el Primero Internacional por la asistencia y participación de más de 40 profesores internacionales, procedentes de Asia, Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Sudamérica, así como oncólogos congresistas procedentes de Centro, Sudamérica y el Caribe.

Acorde con la evolución de la oncología, se efectuó el Primer Congreso Internacional de Terapia Blanco Molecular en la Ciudad de México.

La membresía se ha incrementado en número, y la SMeO ahora ha consolidado las relaciones de trabajo académico, reconociendo como Sociedades recíprocas a la Sociedad Mexicana de Radioterapia (SOMERA), Agrupación Mexicana para el Estudios de la Hematología (AMEH), y la Agrupación Mexicana de Onco-hematología Pediátrica (AMOHP).

Se publicaron los directorios actualizados en forma anual de la Sociedad, los Centros Oncológicos de México, y también se editó por primera vez el Directorio de las Asociaciones Civiles, de apoyo al paciente con cáncer.

Lo previo, solo refleja apenas la dinámica vigorosa y moderna de SMeO que está implícita en el desarrollo progresivo, rápido y vital que tiene la oncología, la sensibilidad y deseo de actualización permanente, servicio y apoyo a sus socios, que son el activo más importante de la agrupación.

El hecho de ser el Dr. Ochoa Carrillo recipiendario de la Medalla "Dr. Ignacio Millán" en esta edición, es un acto de justicia, a un gran cirujano oncólogo que supo ser alumno, ser un gran compañero y amigo, así como un maestro generoso que ha estimulado a sus alumnos, todos ellos por cierto, cirujanos oncólogos exitosos, pero sobretodo que su

filosofía ha sido servir, ayudar y desarrollar bienes para el beneficio de la comunidad. Felicidades Dr. Ochoa, felicidades Francisco,

La SMeO, tus pares, te reconocen y agradecen todo lo que haz contribuido con la oncología, estando orgullosos de ti, tus maestros, compañeros amigos y pacientes, eres un ejemplo a seguir.



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

### NORMAS PARA LOS AUTORES

- La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
- 2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
- **3. Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
- 4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
- 5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura,1 cuadro y 5 referencias.

### **E**L MANUSCRITO COMPRENDE:

5.1 **Página frontal**: títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

- clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
- 5.2 Resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.
- 5.3 Palabras clave en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas puede consultarse la dirección http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
- **5.4 Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:
  - Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
  - Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
  - Resultados
  - Discusión aspectos más importantes del trabajo)
  - Conclusiones
  - Agradecimientos
  - Referencias
  - Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.
- 6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
- 7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

- 8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
  - El formato debe ser TIFF o JPG (JEPG)
  - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
  - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
- 9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
- 10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
- 11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
- 12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
- 13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará "en prensa" cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en aso contrario referirlo como "observación no publicada". No usar la opción automática para la numeración.
- 14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de "y cols" o "et al".
- 15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

### **A**LGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

### Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

### Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

### Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

### Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en http://www.folkmed.ucla.edu/

### Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf

### Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en http://bama.ua.edu/-jhooper/

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

www.icmje.org;

www.nlm.nih.gob/bsd/uniform\_requirements.html

- 16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
- 17. La Gaceta Mexicana de Oncología enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
- 18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

### Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

### **Guidelines for Authors**

- 1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
- 2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net. mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
- 3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
- 4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
- 5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.

### AN ARTICLE INCLUDES:

5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author o authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city,

- country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
- 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
- 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
- 5.4. Text of the original article, including the following sections:
  - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
  - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed)
     Outcomes
  - Discussion (main features of the article) Conclusions
  - Acknowledgments
  - References
  - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
- 6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
- 7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

- 8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
  - They should be presented in TIFF or JPG (JEPG) format
  - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
  - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
- 9. In the text should be indicated the point where images will be included.
- 10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
- 11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
- 12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/ Figures foots, even if they are explained in the body text.
- 13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
- 14. When there are six o less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "el al" (in Spanish, "y cols.").
- 15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

### REFERENCES EXAMPLES:

### Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

### **Book:**

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210–221.

### Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93–113.

### Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in http://www.folkmed.ucla.edu/

### Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern 2006 July 4;145(1):62-69. Available in http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf

### Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in http://bama.ua.edu/-jhooper/

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gob/bsd/uniform\_requirements.

Html

- 16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
- 17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
- 18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

### Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología Tuxpan No. 59 PH Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F. Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273 E-mail: smeo@prodigy.net.mx